

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2001 年 8 月 23 日 (23.08.2001)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 01/60796 A1

(51) 国際特許分類⁷: **C07D 211/14**,
221/20, 401/04, 405/14, 413/04, 417/04, 413/04, 471/10,
471/20, A61K 31/438, 31/445, 31/451, 31/454, 31/4709,
31/517, 31/536, A61P 43/00, 25/00, 25/18, 25/24, 25/08,
25/28, 25/16, 25/04, 9/10

(21) 国際出願番号: PCT/JP01/01116

(22) 国際出願日: 2001 年 2 月 16 日 (16.02.2001)

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2000-40791 2000 年 2 月 18 日 (18.02.2000) JP

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 明治製菓株式会社 (MEIJI SEIKA KAISHA, LTD.) [JP/JP]; 〒104-8002 東京都中央区京橋二丁目4番16号 Tokyo (JP).

(72) 発明者; および

(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 津島正樹 (TSUSHIMA, Masaki) [JP/JP]. 多々内香織

(TADAUCHI, Kaori) [JP/JP]. 浅井賢二 (ASAI, Kenji) [JP/JP]. 三池直子 (MIIKE, Naoko) [JP/JP]. 今井聖子 (IMAI, Masako) [JP/JP]. 工藤利秋 (KUDO, Toshiaki) [JP/JP]; 〒222-8567 神奈川県横浜市港北区師岡町760番地 明治製菓株式会社 薬品総合研究所内 Kanagawa (JP).

(74) 代理人: 今村正純, 外(IMAMURA, Masazumi et al.); 〒104-0031 東京都中央区京橋1丁目8番7号 京橋日殖ビル8階 Tokyo (JP).

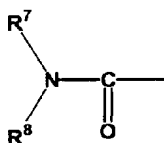
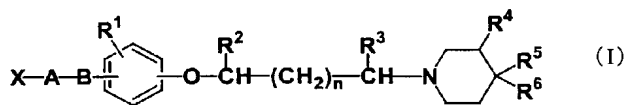
(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MZ, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW.

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE, TR), OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

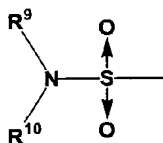
[続葉有]

(54) Title: PHENOXYALKYLAMINE DERIVATIVES USEFUL AS OPIOID δ RECEPTOR AGONISTS

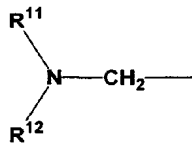
(54) 発明の名称: オピオイド δ 受容体作用薬として有用なフェノキシアルキルアミン誘導体



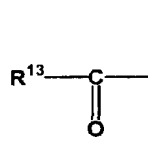
(II)



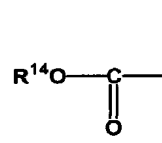
(III)



(IV)



(V)



(VI)

(57) Abstract: Drugs useful in the prevention and/or treatment of nervous system diseases, containing as the active ingredient compounds of the general formula (I) or pharmacologically acceptable salts thereof: (I) wherein X is a group represented by the general formula (II), (III), (IV), (V) or (VI); A is a saturated or unsaturated 3- to 6-membered carbocyclic group or the like; B is CH₂ or the like; n is 0 to 2; R¹ is hydrogen, halogeno, or the like; R², R³, and R⁷ to R¹⁴ are each hydrogen, optionally substituted lower alkyl, or the like; R⁴ is hydrogen, optionally substituted lower alkyl, or the like; R⁵ is hydrogen, halogeno, or the like; and R⁶ is a saturated or unsaturated mono- or bicyclic carbocyclic group or the like, or alternatively, R⁵ and R⁶, R⁷ and R⁸, R⁹ and R¹⁰, and/or R¹¹ and R¹² may be united to form a cyclic structure.

[続葉有]



WO 01/60796 A1

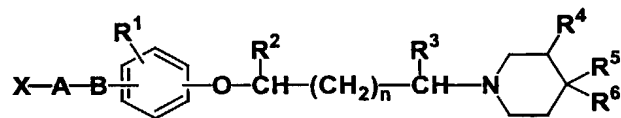


添付公開書類：
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語のガイダンスノート」を参照。

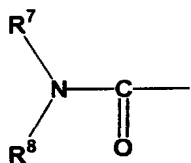
(57) 要約:

下記の一般式 (I)

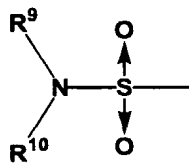


(I)

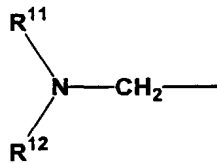
[式中、Xは下記の一般式 (II)、(III)、(IV)、(V)、又は(VI)を表し、



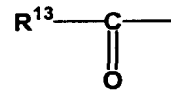
(II)



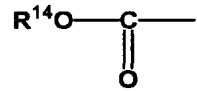
(III)



(IV)



(V)



(VI)

Aは飽和若しくは不飽和の3～6員炭素環式基などを、BはCH₂などを、nは0～2を、R¹は水素原子、ハロゲン原子などを、R²、R³、R⁷～R¹⁴は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基などを、R⁴は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基などを、R⁵は水素原子、ハロゲン原子などを、R⁶は飽和若しくは不飽和の1環性若しくは2環性炭素環式基などを表し、R⁵とR⁶、R⁷とR⁸、R⁹とR¹⁰、R¹¹とR¹²は互いに結合して環状構造をとってもよい]で示される化合物又は薬理学的に許容しうるその塩を有効成分として含有する神経系疾患の予防及び／又は治療に有用な医薬。

明 細 書

オピオイド δ 受容体作用薬として有用なフェノキシアルキルアミン誘導体

技術分野

本発明はオピオイド δ 受容体に対して親和性を有し、医薬の分野で有用なフェノキシアルキルアミン誘導体、及び該化合物を有効成分として含有する医薬に関する。

背景技術

オピオイド受容体は、その薬理作用の違いから、主に μ 、 δ 、 κ の 3 種類に分類される。1970 年代に内因性オピオイドペプチドの発見で、その作用発現機構の研究に進展が見られるようになり、1990 年代に入ってから遺伝子解析によるオピオイド受容体の構造研究が進み、分子レベルの視点から作用発現機構が解明されるようになってきた。 δ 受容体についても、1992 年に Evans、Kieffer らによる δ 受容体のクローニングの成功を基に、多くの分子レベルでの研究が、医薬、薬学場で活発に行われている。

オピオイド δ 受容体の高次機能の解明はまだ進んでいないが、報告されているものとしては、オピオイド δ 受容体アゴニストが鎮痛活性を発現すること (D. E. Moulin, et. al., Pain, 1985, 23, 213)、さらにはオピオイド δ 受容体アゴニストがオピオイド μ 受容体アゴニストやオピオイド κ 受容体アゴニストにより誘発される副作用を減弱させる効果があること (Galligan, et. al., J. Pharm. Exp. Ther., 1984, 229, 641) などがある。オピオイド δ 受容体は中枢及び末梢神経系に広く存在することが知られており、また、その機能が多種多様にわたると考えられることから、有効かつ選択的なオピオイド δ 受容体作用薬を見出すことで、精神分裂病、鬱病、脳卒中、てんかん、アルツハイマー病、パー

キンソン病をはじめとする中枢神経系疾患や疼痛をはじめとする末梢神経系疾患の治療に大きく貢献できる (Exp. Opin. ther. Patents, 1999, 9, 353)。

本発明の一般式 (I) と構造的に関連する化合物が J. Med. Chem., 1994, 37, 2125、W093/15062、W096/36620、W097/10230、W098/28270 や W098/28275 等に報告されている。J. Med. Chem., 1994, 37, 2125 や W093/15062 に記載されている化合物は δ 受容体親和性は非常に高いものの、構造式からも明らかなように不斉中心が 3 ヶ所もあるために製造に難があること、さらには体内動態が悪いことから臨床の場で実際に使用されてはいない。不斉中心を持たない構造を有する誘導体が W096/36620、W097/10230、W098/28270 や W098/28275 等に報告されているが、それらの化合物の δ 受容体親和性は前記の化合物よりもさらに低下している。現状では、不斉中心を持たない構造を有し、高い δ 受容体親和性を有する化合物は報告されてはいない。

また、本発明の一般式 (I) の R^4 、 R^5 、 R^6 を含むピペリジン環は、すでに公知の構造であるが、これらの部分構造を持つ化合物で高い δ 受容体親和性を有する化合物は報告されてはいない。

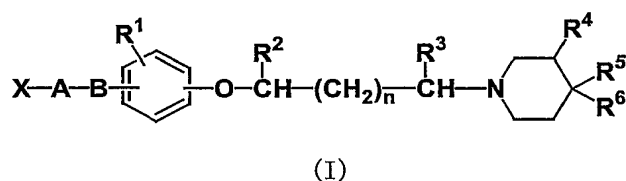
発明の開示

本発明の目的は、オピオイド δ 受容体に対して親和性を有する物質、特に有効かつ選択的なオピオイド δ 受容体作用薬を提供することにある。さらにはこの特性により、中枢神経系疾患及び末梢神経系疾患の予防及び／又は治療に有用な医薬を提供することである。

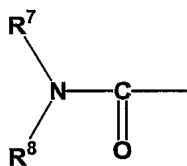
本明細書において「オピオイド δ 受容体作用薬」とはオピオイド δ 受容体に対し結合能を有する化合物であることを意味し、オピオイド δ 受容体に対するアゴニスト、アンタゴニスト、パーシャルアゴニスト、又はインバースアゴニストを包含して意味する。

本発明者らは、上記課題を解決するべく各種化合物について検討した。そして、一般式 (I) で示される化合物が強いオピオイド δ 受容体親和性を持つことを見出し、本発明を完成するに至った。

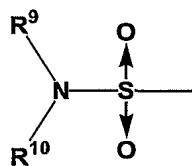
すなわち、本発明は、下記の一般式 (I) :



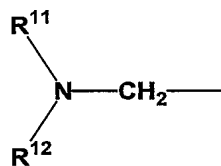
[式中、Xは下記の基 (II) 、基 (III) 、基 (IV) 、基 (V) 、又は基 (VI) を表し、



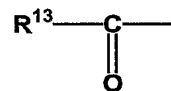
(II)



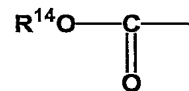
(III)



(IV)



(V)



(VI)

Aは飽和若しくは不飽和の3～6員炭素環式基、又は1以上のヘテロ原子を含む飽和若しくは不飽和の1環性の複素環基を表し、

Bは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、又は単結合を表し、

nは0、1、又は2を表し、

R^1 は水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ(低級アルキル)アミノ基、N,N-ジ(置換低級アルキル)アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、N,N-ジ(低級アルキル)カルバモイル基、N,N-ジ(置換低級アルキル)カルバモイル基、カルボキシ基、

置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基、又は置換されてもよい低級アルキルカルボニル基を表し、

R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、個々に独立して、水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、又は置換されてもよい低級アルケニル基を表し、

R^4 は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、又は置換されてもよい低級アルコキシ基を表し、

R^5 は水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ（低級アルキル）アミノ基、N,N-ジ（置換低級アルキル）アミノ基、カルバモイル基、N,N-ジ（低級アルキル）カルバモイル基、N,N-ジ（置換低級アルキル）カルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基、置換されてもよい低級アルキルカルボニル基を表し、

R^6 は飽和若しくは不飽和の1環性若しくは2環性炭素環式基、1以上のヘテロ原子を含む飽和若しくは不飽和の1環性若しくは2環性複素環基、又はN-（低級アルキル）カルボニル-N-（置換されてもよいフェニル）アミノ基を表し、

R^5 と R^6 、 R^7 と R^8 、 R^9 と R^{10} 、 R^{11} と R^{12} は、互いに結合して環状構造をとっていてもよい]

で表される化合物又はその塩を提供するものである。

また、本発明により、上記一般式（I）で表される化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質を含有する医薬が提供され、好ましい態様によれば、上記の物質とともに製剤用添加物を含有する医薬組成物の形態の上記医薬が提供される。これらの医薬は中枢神経系疾患又は末梢神経系疾患の予防及び／又は治療に有用である。

また、本発明により上記一般式 (I) 及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質を含有するオピオイド δ 受容体作用薬が提供される。

さらに本発明により、上記の医薬の製造のための上記一般式 (I) 及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質の使用、並びに中枢神経系疾患、又は末梢神経系疾患の予防及び／又は治療方法であって、上記一般式 (I) 及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法が提供される。

発明を実施するための最良の形態

以下、本発明を詳細に説明するが、日本国特願 2000-470791 号明細書 (2000 年 2 月 18 日出願) の開示を参照として本明細書の開示に含める。

まず、本発明の新規化合物に関してさらに詳しく説明する。

本明細書において、置換基としての「低級アルキル基」又は「低級アルコキシ基」、あるいは置換基の一部を構成する「低級アルキル基」又は「低級アルコキシ基」とは、直鎖状、分枝鎖状、環状、又はそれらの組み合わせの炭素数 1～6、好ましくは 1～4 のアルキル基、アルコキシ基を意味しており、その例としては、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、シクロプロピル、*n*-ブチル、*i*-ブチル、*s*-ブチル、*t*-ブチル、*n*-ペンチル、シクロペンチル、*n*-ヘキシル、シクロヘキシル、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、シクロプロポキシ、*n*-ブトキシ、*i*-ブトキシ、*s*-ブトキシ、*t*-ブトキシなどが挙げられる。同様に、置換基としての「低級アルケニル基」とは、直鎖状、分枝鎖状、又は環状の炭素数 2～6、好ましくは 2～4 のアルケニル基を意味しており、ビニル基、アリル基などが挙げられる。アルケニル部分を含む基においてアルケニル部分に含まれる二重結合の数は特に限定されず、アルケニル部分に含まれる二重結合は *Z* 配置又は *E* 配置のいずれでもよい。

また「ハロゲン原子」とは、特に言及しない場合には、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意味する。

「ヘテロ原子」とは、例えば、酸素原子、窒素原子、又は硫黄原子などのヘテロ原子を意味し、好ましくは酸素原子、窒素原子、又は硫黄原子である。「複素環」には環構成原子としてヘテロ原子が2個以上含まれていてもよく、その場合には2個以上のヘテロ原子は同一でも異なってもよい。複素環基は、複素環の環構成原子に結合する水素原子のうちの1つ又は2つ以上を除いた残基を意味する。

式(I)において、Xが表す基(II)が持つ R^7 と R^8 、基(III)が持つ R^9 と R^{10} 、基(IV)が持つ R^{11} と R^{12} は、それぞれ独立に、互いに結合して環状構造をとってもよい。その環の例としては、アジリジン、アゼチジン、ピロリジン又はピペリジンを挙げることができる。これら環の一部に不飽和結合が存在していてもよい。

また、Xが表す基(II)、基(III)、基(IV)、基(V)、又は基(VI)が持つ R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、好ましくは、個々に独立して水素原子又は低級アルキル基であり、あるいは R^7 と R^8 とが互いに結合してピロリジン又はピペリジンを示す。Xが表す基は、好ましくは基(II)である。

nが表す整数は、好ましくは0である。

Aが表す飽和若しくは不飽和の3～6員炭素環式基又は1つ以上のヘテロ原子を含む1環性の飽和若しくは不飽和の複素環基を構成する炭素環又は複素環としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロプロペン、シクロブテン、シクロブタジエン、シクロペンテン、シクロペンタジエン、シクロヘキセン、シクロヘキサジエン、ベンゼン、フラン、ピロール、チオフェン、チアゾール、オキサゾール、イミダゾール、イソチアゾール、イソオキサゾール、ピラゾール、トリアゾール、ピリジン、ピリミジン、ピラジン、ピリダジンなどの環を挙げることができ、好ましくは、シクロヘキサン、ベンゼン、フランであり、さらに好ましくは、ベンゼンである。また、Aに隣接するXやBは、置換可能な任意の部位に存在することができる。

さらに、これらの3～6員炭素環式基又は複素環基は1以上の置換基を有していてもよく、その置換基としては、メチル基のような低級アルキル基、メトキシ基のような低級アルコキシ基、アリル基のような低級アルケニル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ（低級アルキル）アミノ基、N,N-ジ（置換低級アルキル）アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基のようなN,N-ジ（低級アルキル）カルバモイル基、N,N-ジ（置換低級アルキル）カルバモイル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基のような置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、アセチル基のような置換されていてもよい低級アルキルカルボニル基などを挙げることができる。2つ以上の置換基を有する場合は、それらは同一でも異なってもよい。置換基の位置は限定されず、置換可能な任意の部位に存在することができる。

Bが表す基は、好ましくは $-CH_2-$ である。

nは好ましくは0である。

R^1 として好ましいのは、水素原子、置換されてもよい低級アルコキシ基である。

R^2 、 R^3 として好ましいのは、水素原子、低級アルキル基であり、特に好ましいのは水素原子である。

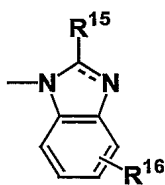
R^4 として好ましいのは、水素原子、置換されてもよい低級アルキル基であり、特に好ましいのは、水素原子である。

R^5 として好ましいのは、水素原子、置換されてもよい低級アルキルカルボニル基である。

R^6 が表す飽和又は不飽和の1環性又は2環性炭素環式基を構成する炭素環としては、シクロペンタン、シクロヘキサン、ベンゼン、インダン、ナフタレンなどの環が挙げられ、好ましくは、ベンゼン、インダン、ナフタレンである。

R^6 が表す1つ以上のヘテロ原子を含む飽和又は不飽和の1環性若しくは2環性複素環基を構成する複素環としては、イミダゾール、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンゾチアゾール、ベンゾオキサゾール、ベンズイミダ

ゾール、ベンゾトリアゾール、ベンズイソチアゾール、ベンズイソオキサゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ピリジノイミダゾール、ベンゾオキサジンなどの環が挙げられ、好ましくは、イミダゾール、ベンゾフラン、インドール、ベンズイミダゾール、ベンゾトリアゾール、ベンズイソチアゾール、ベンズイソオキサゾール、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、ベンゾオキサジンである。
 R^6 としてさらに好ましくは、下記の基 (VII) である。



(VII)

[基中、——が単結合又は二重結合を表し、

R^{15} は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、又はオキシ基を表し、好ましくは、 R^{15} は水素原子、ヒドロキシで置換されてもよい低級アルキル基、又はオキシ基を表し、

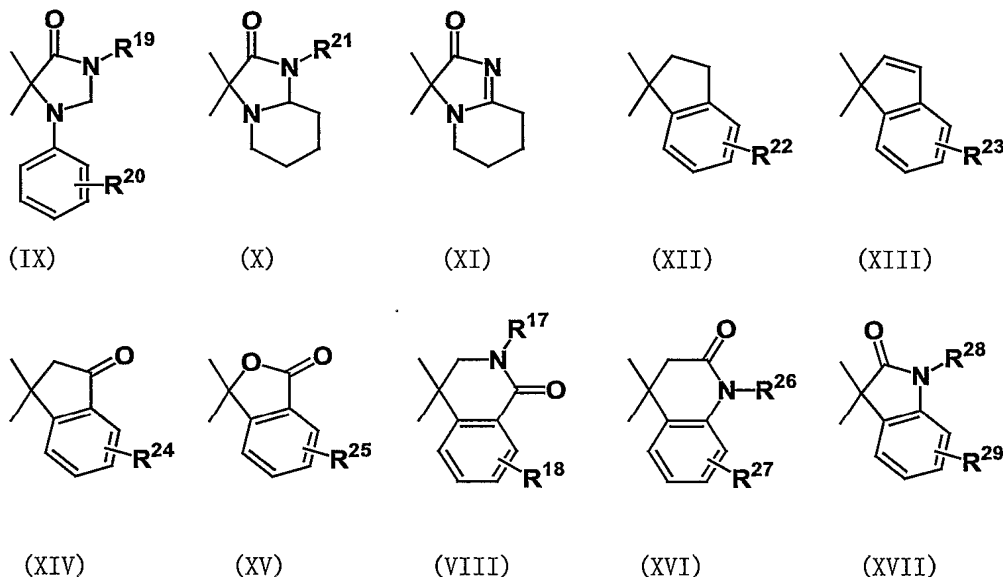
R^{16} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ（低級アルキル）アミノ基、N,N-ジ（置換低級アルキル）アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、N,N-ジ（低級アルキル）カルバモイル基、N,N-ジ（置換低級アルキル）カルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基、又は置換されてもよい低級アルキルカルボニル基を表し、好ましくは、 R^{16} は水素原子、低級アルキル基、又は低級アルコキシ基を表す]

R^6 が表す1環性又は2環性炭素環式基、あるいは1つ以上のヘテロ原子を含む1環性又は2環性複素環の一部の不飽和結合は水素添加されて飽和結合となつていてもよく、また、酸素原子により置換されて環状ケトン、環状アミド（ラク

タム)、環状エステル(ラクトン)、又は環状ウレイド構造をとっていてもよい。隣接するピペリジン環の置換位置については置換可能な任意の部位に存在することができる。

R^6 が表す飽和若しくは不飽和の1環性又は2環性炭素環式基、あるいは、1つ以上のヘテロ原子を含む飽和若しくは不飽和の1環性又は2環性複素環上の1以上の水素原子は置換されいてもよい。その置換基の例としては、メチル基のような低級アルキル基、メトキシ基のような低級アルコキシ基、アリル基のような低級アルケニル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ(低級アルキル)アミノ基、N,N-ジ(置換低級アルキル)アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基のようなN,N-ジ(低級アルキル)カルバモイル基、N,N-ジ(置換低級アルキル)カルバモイル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基のような置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、アセチル基のような置換されていてもよい低級アルキルカルボニル基、オキソ基、ベンジル基、ヒドロキシメチル基などを挙げることができ、好ましい置換基は、低級アルキル、低級アルコキシ、ハロゲン原子、オキソ基、ベンジル基、ヒドロキシメチル基である。2つ以上の置換基を有する場合は、それらは同一でも異なってもよい。置換基の位置は限定されず、置換可能な任意の部位に存在することができる。

さらに、 R^5 と R^6 とが、互いに結合して環状構造をとった場合としては、スピロ環を形成している場合を挙げることができ、具体的には以下に示された基(VIII)、基(IX)、基(X)、基(XI)、基(XII)、基(XIII)、基(XIV)、基(XV)、基(XVI)、又は基(XVII)を挙げることができ、好ましい基は、基(VIII)、基(IX)、基(X)、基(XI)、基(XIII)、基(XVI)、又は基(XVII)であり、さらに好ましい基は基(VIII)又は基(IX)であり、最も好ましい基は基(VIII)である(下記の構造式中、上側に記載された環においてスピロ環が形成される。式中、環から引き出された2本の実線は、それぞれ、 R^5 及び R^6 が置換するピペリジン環の3位及び5位に結合する単結合を示す。))。



[式中、 R^{17} は、水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基を表し、好ましくは、水素原子、フェニル又はN,N-ジ低級アルキルカルバモイルフェニルで置換されてもよい低級アルキル基を表し、 R^{18} は、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ（低級アルキル）アミノ基、N,N-ジ（置換低級アルキル）アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、N,N-ジ（低級アルキル）カルバモイル基、N,N-ジ（置換低級アルキル）カルバモイル基、カルボキシ基、置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基、又は置換されてもよい低級アルキルカルボニル基を表し、好ましくは、水素原子又は低級アルコキシ基を表し、

R^{19} 、 R^{21} 、 R^{26} 、 R^{28} は個々に独立して、水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基を表し、好ましくは、水素原子又は低級アルキル基を表し、

R^{20} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{27} 、 R^{29} は、個々に独立して、水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル

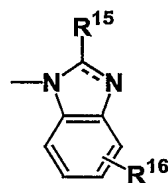
基、置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ（低級アルキル）アミノ基、N,N-ジ（置換低級アルキル）アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、N,N-ジ（低級アルキル）カルバモイル基、N,N-ジ（置換低級アルキル）カルバモイル基、カルボキシル基、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、又は置換されていてもよい低級アルキルカルボニル基を表し、好ましくは水素原子を表す。]

R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{18} 、 R^{19} 、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{28} 、及び R^{29} が表す基について「置換されていてもよい」という場合には、その基が1以上の任意の置換基を有していてもよいことを意味する。2以上の置換基を有する場合は、それらは同一でも異なってもよい。置換基の位置は限定されず、置換可能な任意の部位に存在することができる。置換基の種類は限定されず、例えば、メチル基のような低級アルキル基、メトキシ基のような低級アルコキシ基、アリル基のような低級アルケニル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ（低級アルキル）アミノ基、N,N-ジ（置換低級アルキル）アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基のようなN,N-ジ（低級アルキル）カルバモイル基、N,N-ジ（置換低級アルキル）カルバモイル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基のような置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、アセチル基のような置換されていてもよい低級アルキルカルボニル基、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル、フェニルのような飽和又は不飽和の3～6員炭素環式基（これらの炭素環式基は1以上の置換基を有していてもよく、その置換基の例としては、メチル基のような低級アルキル基、メトキシ基のような低級アルコキシ基、アリル基のような低級アルケニル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ（低級アルキル）アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、N,N-ジメチルカルバモイル基のようなN,N-ジ（低級アルキル）カルバモイル基、カルボキシル基、メトキシカルボニル基のような（低級アルコキシ）カル

ボニル基、又はアセチル基のような（低級アルキル）カルボニル基などが挙げられる。）を挙げることができ、好ましくはフェニル基である。

さらに、N,N-ジ（置換低級アルキル）アミノ基、N,N-ジ（置換低級アルキル）カルバモイル基、置換されていてもよい低級アルコキシカルボニル基、置換されていてもよい低級アルキルカルボニル基の置換基としては、例えば、低級アルコキシ基、低級アルケニル基、ハロゲン原子、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ（低級アルキル）アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、N,N-ジ（低級アルキル）カルバモイル基、カルボキシ基、低級アルコキシカルボニル基、又は低級アルキルカルボニル基を挙げることができる。

一般式（I）で表される化合物のうち、好ましい化合物群としては、R⁶が下記の基（VII）

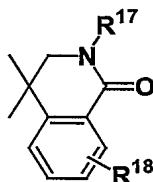


(VII)

〔基中、——は単結合又は二重結合を表し、R¹⁵及びR¹⁶は前記定義と同義である。〕

である化合物が挙げられる。

別の好ましい化合物群としては、R⁵とR⁶が環状構造をとった下記の基（VIII）



(VIII)

〔基中、R¹⁷及びR¹⁸は前記定義と同義である。〕

である化合物が挙げられる。

より好ましい化合物群としては、Xが基 (II)、基 (III)、基 (V)、又は基 (VI) であり、

Aがベンゼン、シクロヘキサン、及びフランからなる群から選択される環からなる残基であり、

Bが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、又は単結合であり、

nが0、1、又は2であり、

R^1 が水素原子、又は低級アルコキシ基であり、

R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} が、個々に独立して、水素原子、又は置換されてもよい低級アルキル基であり、

R^4 が水素原子又は置換されてもよい低級アルキル基であり、

R^5 が水素原子又は置換されてもよい低級アルキルカルボニル基であり、

R^6 がベンゼン、ナフタレン、インダン、ベンゾフラン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ベンゾトリアゾール、ベンズイミダゾール、ベンズイソチアゾール、ベンゾイソオキサゾール、キナゾリン、イソキノリン、及びベンゾオキサジンからなる群から選択される環（環上の水素原子は、ハロゲン、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシメチル、低級アルコキシ、ベンジルで置換されていてもよい）からなる残基であるか、又は、 R^5 と R^6 とが互いに結合して、インダン、イミダゾール、N-フェニルイミダゾリジン、イソキノリン、キノリン、及びベンゾフランからなる群から選択される環（環上の水素原子は、オキソ、低級アルキル、低級アルコキシで置換されていてもよい）からなる残基であり、さらにまた、 R^7 と R^8 とが互いに結合してピロリジン又はピペリジンを形成する化合物が挙げられる。

さらにより好ましい化合物群としては、Xが基 (II) である化合物が挙げられる。

本発明において、一般式 (I) の化合物のうち、特に好ましい化合物群は下記の通りである。

1. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

2. 1- [3- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] プロピル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

3. 8- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

4. 3-ベンジル-8- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

5. 3-シクロプロピルメチル-8- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

6. 1- [4- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] ブチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

7. 8- [4- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] ブチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

8. 8- [3- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] プロピル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

9. 4- (3-ベンジル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) -1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] ピペリジン

10. 4- (3-シクロプロピルメチル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) -1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] ピペリジン

11. 1' - [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] ヘキサヒドロスピロ [イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3 (2H), 4' -ピペリジン] -2-オン

12. 1' - [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -5, 6, 7, 8-テトラヒドロスピロ [イミダゾ [1, 2-a] ピリジン-3 (2H), 4' -ピペリジン] -2-オン

13. 4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) -1- [2- [2- (4-ジメチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] ピペリジン

14. 8- [2- [2- (4-ジメチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

15. 4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) -1- [2- [2- (4-ピロリジノカルボニルベンジル) フェノキシ] エチル] ピペリジン

16. 1-フェニル-8- [2- [2- (4-ピロリジノカルボニルベンジル) フェノキシ] エチル] -1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

17. 1- [2- [3- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

18. 8- [2- [3- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

19. 1- [2- [4- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

20. 8- [2- [4- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

21. 4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) -1- [2- [2- (4-ピペリジノカルボニルベンジル) フェノキシ] エチル] ピペリジン

22. 1-フェニル-8- [2- [2- (4-ピペリジノカルボニルベンジル) フェノキシ] エチル] -1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

23. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンゾイル) フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

24. 8- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンゾイル) フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

25. 1- [2- [2- [1- (4-ジエチルカルバモイルフェニル) -1-ヒドロキシメチル] フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

26. 8- [2- [2- [1- (4-ジエチルカルバモイルフェニル) -1-ヒドロキシメチル] フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

27. 1- [2- [2- (3-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ]
エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-
-イル) ピペリジン

28. 8- [2- [2- (3-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ]
エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-
オン

29. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ]
プロピル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-
-イル) ピペリジン

30. 8- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ]
プロピル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-
オン

31. 4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-
-イル) -1- [2- [2- (4-ジイソプロピルカルバモイルベンジル) フェノ
キシ] エチル] ピペリジン

32. 8- [2- [2- (4-ジイソプロピルカルバモイルベンジル) フェノ
キシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン
-4-オン

33. 1- [2- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルフェニル) エチ
ル] フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾー
ル-2-オン-1-イル) ピペリジン

34. 8- [2- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルフェニル) エチ
ル] フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4,
5] デカン-4-オン

35. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ]
エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-3-メチル-2H-ベンズイミダゾール-
2-オン-1-イル) ピペリジン

36. 8- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ]
エチル] - 3-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5]
デカン-4-オン

37. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ]
エチル] - 4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン-3-イル)
ピペリジン

38. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ]
エチル] - 4- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) ピペリジ
ン

39. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ]
エチル] - 4- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン-1-イル) ピペリ
ジン

40. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ]
エチル] - 4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1
-イル) ピペリジン

41. 8- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ]
エチル] - 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-
オン

42. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ]
エチル] - 4- (インダン-1-イル) ピペリジン

43. 1- [2- [3- (4-ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ]
エチル] - 4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1
-イル) ピペリジン

44. 8- [2- [3- (4-ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ]
エチル] - 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-
オン

45. 1- [2- [3- (3-ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

46. 8- [2- [3- (3-ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

47. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン

48. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-オン-1-イル) ピペリジン

49. 4-アセチル-1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4-フェニルピペリジン

50. 1- [2- [2- (3-ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

51. 8- [2- [2- (3-ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

52. 1- [1- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシメチル] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

53. 4- (1H-ベンゾトリアゾール-1-イル) -1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] ピペリジン

54. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル) ピペリジン

55. 8-[1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシメチル] エチル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

56. 4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-[1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシメチル] エチル] ピペリジン

57. 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル]-4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソチアゾール-3-イル) ピペリジン

58. 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル]-4-(6-フルオロ-1, 2-ベンズイソオキサゾール-3-イル) ピペリジン

59. 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル]-4-(1H-インドール-3-イル) ピペリジン

60. 1'-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル]-2, 3-ジヒドロスピロ [1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]

61. (R)-1-[1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシメチル] エチル]-4-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

62. (S)-1-[1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシメチル] エチル]-4-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

63. 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル]-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-2-オン-1-イル) ピペリジン

64. 1' - [2 - [2 - (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 2, 3-ジヒドロスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4' -ピペリジン] - 1-オン

65. 1 - [2 - [2 - (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] スピロ [ピペリジン-4, 4' (1' H) -キノリン] - 2' (3' H) -オン

66. 1' - [2 - [2 - (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] スピロ [1H-インデン-1, 4' -ピペリジン] - 3 (2H) -オン

67. 1 - [2 - [2 - (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 4 - (3, 3-ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン-1-イル) ピペリジン

68. 1 - [2 - [2 - (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 4 - フェニルピペリジン

69. 1 - [2 - [2 - (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 4 - (1H-インドール-1-イル) ピペリジン

70. 1' - [2 - [2 - (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] スピロ [3H-インドール-3, 4' -ピペリジン] - 2 (1H) -オン

71. 1' - [2 - [2 - (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] スピロ [1H-インデン-1, 4' -ピペリジン]

72. 1 - [2 - [2 - (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 4 - (2-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン

73. 1 - [2 - [2 - (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 4 - (3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3-オン-4-イル) ピペリジン

74. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (1H-イミダゾール-1-イル) ピペリジン

75. 1- [1- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシメチル] プロピル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

76. 8- [1- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシメチル] プロピル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

77. 1' - [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] スピロ [イソベンゾフラン-1 (3H), 4' -ピペリジン] -3-オン

78. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (6-フルオロ-1H-インドール-3-イル) ピペリジン

79. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) -4-メトキシフェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

80. 8- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) -4-メトキシフェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

81. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-7-メチル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

82. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (5-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

83. 1' - [2 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 2, 3 - ジヒドロ - 5 - メチルスピロ [イソキノリン - 4 (1 H), 4' - ピペリジン] - 1 - オン

84. 1 - [2 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 4 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) ピペリジン

85. 1 - [2 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 4 - [2 - (2 - ヒドロキシエチル) - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル] ピペリジン

86. 1 - [2 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 4 - (2 - ヒドロキシメチル - 7 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) ピペリジン

87. 1 - [2 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 4 - (2 - ヒドロキシメチル - 7 - メトキシ - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) ピペリジン

88. 1 - [2 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 4 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン - 1 - イル) - 3 - メチルピペリジン

89. 1 - [2 - [2 - (4 - ジエチルアミノスルホニルベンジル) フェノキシ] エチル] - 4 - (2 - ヒドロキシメチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) ピペリジン

90. 1 - [2 - [2 - (4 - ジエチルアミノスルホニルベンジル) フェノキシ] エチル] - 4 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン - 1 - イル) ピペリジン

91. 8 - [2 - [2 - (4 - ジエチルアミノスルホニルベンジル) フェノキシ] エチル] - 1 - フェニル - 1, 3, 8 - トリアザスピロ [4, 5] デカン - 4 - オン

92. 1- [2- [2- (3-ジエチルアミノスルホニルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン

93. 1- [2- [2- (3-ジエチルアミノスルホニルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

94. 8- [2- [2- (3-ジエチルアミノスルホニルベンジル) フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

95. 1- [2- [2- [(5-ジエチルカルバモイルフラン-2-イル) メチル] フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

96. 8- [2- [2- [(5-ジエチルカルバモイルフラン-2-イル) メチル] フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

97. 1- [2- [2- [(5-ジエチルカルバモイルフラン-2-イル) メチル] フェノキシ] エチル] -4- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン

98. 1' - [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -2, 3-ジヒドロ-5-メトキシスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4' -ピペリジン] -1-オン

99. 1- [2- [2- [(4-ジエチルアミノメチル) ベンジル] フェノキシ] エチル] -4- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン

100. 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) -3-メチルピペリジン

101. 1- [2- [2- (3-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン

102. 1- [2- [2- (3-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (2-ヒドロキシメチル-7-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン

103. 1- [2- [2- (4-イソブチルオキシカルボニルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン

104. 1- [2- [2- (4-イソブチルオキシカルボニルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

105. 8- [2- [2- (4-イソブチルオキシカルボニルベンジル) フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

106. 1- [2- [2- (4-カルボキシベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン

107. 1- [2- [2- [trans- (4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル) メチル] フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

108. 8- [2- [2- [trans- (4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル) メチル] フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

109. 1- [2- [2- [trans- (4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル) メチル] フェノキシ] エチル] -4- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン

110. 4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-[2-[2-[4-(1-メチルブチリル)ベンジル]フェノキシ]エチル]ピペリジン

111. 1-[2-[2-[cis-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

112. 8-[2-[2-[cis-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

113. 1-[2-[2-[cis-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

114. 2-ベンジル-1'-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-2,3-ジヒドロスピロ[イソキノリン-4(1H),4'-ピペリジン]-1-オン

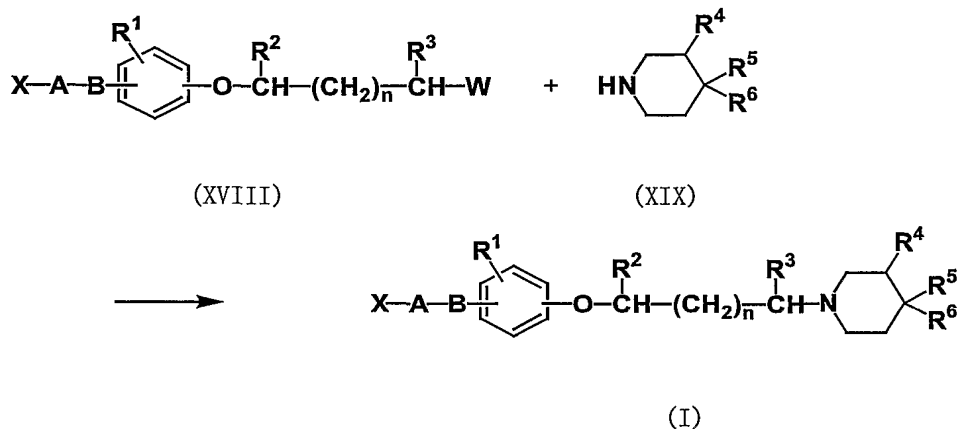
115. 2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)-1'-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-2,3-ジヒドロスピロ[イソキノリン-4(1H),4'-ピペリジン]-1-オン

116. 2-シクロプロピルメチル-1'-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-2,3-ジヒドロスピロ[イソキノリン-4(1H),4'-ピペリジン]-1-オン

117. 2-(3-ジエチルカルバモイルベンジル)-1'-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-2,3-ジヒドロスピロ[イソキノリン-4(1H),4'-ピペリジン]-1-オン

118. 4-(N-アセチルアニリノ)-1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]ピペリジン

次に、本発明の新規化合物の製造方法に関してさらに詳しく説明する。本発明の新規化合物は、下記に示すような方法で製造することができる。



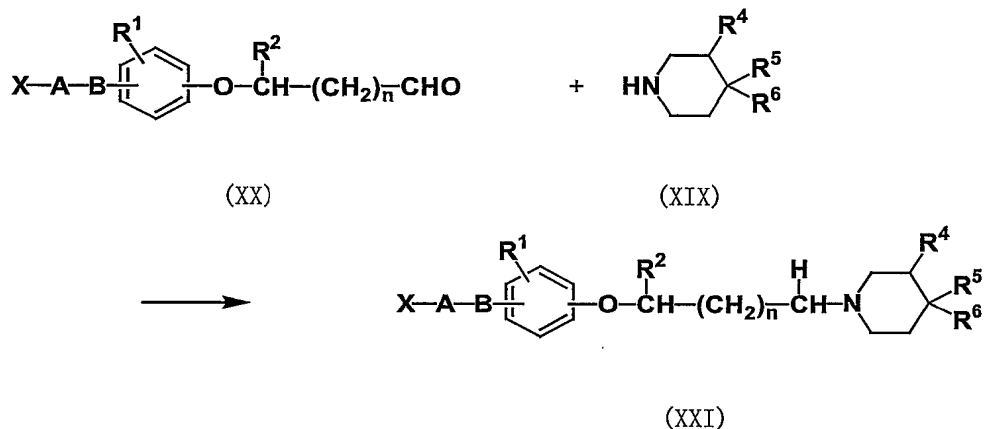
[式中、X、A、B、R¹、R²、R³、R⁴、R⁵、R⁶、nは前記一般式 (I) で定義されたものと同じ意味を表し、Wはフッ素原子をのぞくハロゲン原子、パラトルエンスルホンイルオキシ基、メタンスルホンイルオキシ基、トリフルオロメタンスルホンイルオキシ基などの脱離基を表す。]

上記式 (XVIII) の化合物は、J. Med. Chem., 1994, 37, 2125 や W097/10230 に記載の方法を改良して製造することができ、その具体的な製造法は後述の参考例 1 に記載している。

また、式 (XIX) の化合物は市販の試薬として入手することができ、又は公知の方法に準じて、若しくはそれを改良して得ることもできる。

本発明による一般式 (I) の化合物は、上記式 (XVIII) の化合物と上記式 (XIX) の化合物とを、反応に関与しない溶媒（例えばジクロロメタン、テトラヒドロフラン、メチルエチルケトン、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシドなど）中で、塩基（例えばピリジン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、4-ジメチルアミノピリジン、炭酸カリウム、炭酸ナトリウムなど）の存在下、下限が 20℃、上限が 100℃、好ましくは下限が 20℃、上限が 50℃の反応温度で、下限が 2時間、上限が 48時間、好ましくは下限が 16時間、上限が 24時間反応させることにより得ることができる。

また、本発明の新規化合物のうち R^3 が H である式 (XXI) の化合物については、下記に示す方法によっても製造することができる。



[式中、X、A、B、 R^1 、 R^2 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、n は前記一般式 (I) で定義されたものと同じ意味を表す。]

上記式 (XX) の化合物も、式 (XVIII) の化合物の場合と同様に J. Med. Chem., 1994, 37, 2125 や W097/10230 に記載の方法を改良して製造することができ、その具体的な製造法は後述の参考例 2 に記載している。

本発明による一般式 (I) の化合物のうち、 R^3 が H である式 (XXI) の化合物については、上記式 (XX) の化合物と上記式 (XIX) の化合物とを、反応に関与しない溶媒（例えばジクロロエタン、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシドなど）中で、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド、酢酸の存在下、下限が 20℃、上限が 50℃、好ましくは下限が 20℃、上限が 30℃の反応温度で、下限が 2 時間、上限が 48 時間、好ましくは下限が 5 時間、上限が 16 時間反応させることにより得ることができる。

本発明の化合物の合成において、反応混合物からの目的物の精製は、合成化学においてよく用いられている方法、すなわち反応物を水と、水に任意に混和しない有機溶媒（例えばベンゼン、トルエン、酢酸エチル、酢酸ブチル、メチルイソブチルケトン、クロロホルム、ジクロロメタンなど）に分配抽出し、濃縮、結晶

化などでおこなわれる。また、必要に応じて、例えば、アルミナ、シリカゲルなどを用いたカラムクロマトグラフィーによる分画精製も実施される。

本発明の代表的な化合物の製造方法が、本発明の明細書の実施例に具体的かつ詳細に説明されている。従って、上記の一般的な製造方法及び後述の実施例の説明を基にして、原料化合物、反応試薬、反応条件などを適宜選択することにより、また必要に応じて実施例に開示された方法に適宜の修飾ないし改変を加えることにより、当業者は上記一般式 (I) に包含される化合物をいずれも製造することができる。

本発明の化合物はその塩とすることができる。とりうる塩の形態としては、塩酸、硝酸、臭化水素酸、硫酸などの無機酸との酸付加塩、若しくは脂肪族のモノカルボン酸、ジカルボン酸、ヒドロキシアルカン酸、ヒドロキシアルカン二酸、アミノ酸などと、また芳香族の酸、脂肪族、芳香族のスルホン酸などの無毒な有機酸から誘導される塩がある。このような酸付加塩の例としては、塩酸塩、臭化水素酸塩、硝酸塩、硫酸塩、硫酸水素塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、酢酸塩、プロピオン酸塩、酒石酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、フタル酸塩、メタンスルホン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、リンゴ酸塩、グリコール酸塩、トリフルオロ酢酸塩などが挙げられる。

また、本発明の範囲には、遊離形態の化合物又はその塩のほか、任意の水和物又は溶媒和物も包含される。溶媒和物を形成する溶媒の種類は特に限定されないが、例えば、メタノール、エタノール、アセトン、ジエチルエーテルなどの溶媒を例示することができるが、これらに限定されることはない。

さらに、本発明の化合物は置換基の種類に応じて1又は2以上の不斉炭素を有する場合もあるが、純粋な形態の光学活性体又はジアステレオ異性体などの立体異性体、立体異性体の任意の混合物、ラセミ体などは、いずれも本発明の範囲に包含される。

本発明の化合物は、オピオイド δ 受容体に対して親和性を有するという特徴がある。従って、本発明の化合物は、オピオイド δ 受容体が関与する精神分裂病、鬱病、脳卒中、てんかん、アルツハイマー病、パーキンソン病をはじめとする中枢神経系疾患や疼痛をはじめとする末梢神経系疾患などの予防及び／又は治療に有用である。

本発明により提供される医薬は、一般式 (I) で表わされる化合物の少なくとも一種、又は薬理学的に許容しうるその塩を有効成分とすることを特徴としている。本発明の医薬は、経口及び非経口（例えば、静注、筋注、皮下投与、直腸投与、経皮投与、脊髄内投与）のいずれかの投与経路で、ヒト及びヒト以外の動物に投与することができる。本発明の医薬としては、有効成分である上記の物質をそのまま投与してもよいが、一般的には1又は2以上の製剤用添加物を用いて医薬組成物を製造して投与することが好ましく、投与経路に応じた適当な剤型とされる。

具体的には、経口剤としては、錠剤、カプセル剤、散剤、顆粒剤、シロップ剤などが挙げられ、非経口剤としては、静注、筋注などの注射剤、直腸投与剤、油脂性坐剤、水性坐剤などが挙げられる。

これらの各種製剤は、通常用いられている製剤用添加物、例えば、賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤、着色剤などを用いて常法により製造することができる。

賦形剤としては、例えば乳糖、ブドウ糖、コーンスターチ、ソルビット、結晶セルロースなどが、崩壊剤としては、例えばデンプン、アルギン酸ナトリウム、ゼラチン末、炭酸カルシウム、クエン酸カルシウム、デキストリンなどが、結合剤としては、例えばジメチルセルロース、ポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、ゼラチン、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが、滑沢剤としては、例えばタルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール、硬化植物油などがそれぞれ挙げられる。また、上記製剤は、必要により緩衝剤、pH調整剤、安定化剤などを添加して製造することができる。

医薬組成物中の本発明の化合物の含有量は、その剤型に応じて異なるが、通常全組成物中下限が0.1重量%、上限が50重量%、好ましくは下限が0.5重量%、上限が20重量%程度である。投与量は患者の年齢、体重、性別、疾患の相違、症状の程度などを考慮して、個々の場合に応じて適宜決定されるが、通常成人1日当り下限が1mg、上限が1000mg、好ましくは下限が1mg、上限が300mgであり、これを1日1回又は数回に分けて投与する。

実施例

本発明を以下の実施例及び試験例により更に詳細に説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

参考例1 1-ブロモ-3-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]プロパン

(a) 4-ジエチルカルバモイルベンジルアルコール

4-ヒドロキシメチル安息香酸10.0gをN,N-ジメチルホルムアミド200mlに溶解し、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール9.766gと1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC・HCl)13.855gを加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物にジエチルアミン13.6mlを加え、室温にてさらに1時間攪拌した。反応混合物に水200mlを加え、ジクロロメタン200mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1:2)を用いて精製して表題の化合物を12.80g得た。収率94%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.26 (3H, br-s), 3.25 (2H, br-s), 3.53 (2H, br-s), 4.66 (2H, s), 7.30 (4H, s)

MS (TSP) ; m/z 208 (MH^+)

(b) 4-ジエチルカルバモイルベンズアルデヒド

オキザリルクロライド 10.8 ml をジクロロメタン 260 ml に溶解し、アルゴン気流下、 -78°C にて、ジメチルスルホキシド 17.5 ml を加え、同温度にて 5 分攪拌した。 -78°C にて、4-ジエチルカルバモイルベンジルアルコール 12.80 g を溶解させたジクロロメタン溶液 260 ml を加え、同温度にてさらに 30 分攪拌した。 -78°C にて、トリエチルアミン 43.1 ml を加え、室温にてさらに 30 分攪拌した。反応混合物に水 500 ml を加え、分液後、水層をジクロロメタン 500 ml で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）を用いて精製して表題の化合物を 12.075 g 得た。収率 95%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.11 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.27 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.23 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 3.56 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 7.53 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.93 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.05 (1H, s)

MS (EI) ; m/z 205 (M^+)

(c) 1-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)メチルアルコール

2-ブロモアニソール 12.1 ml をテトラヒドロフラン 200 ml に溶解させた溶液にマグネシウム 2.368 g を加え 60°C にて 1 時間攪拌し、グリニア試薬を調製した。このグリニア試薬に氷冷下、4-ジエチルカルバモイルベンズアルデヒド 10.0 g をテトラヒドロフラン 200 ml に溶解させた溶液を加え、室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液 400 ml を加えて、反応を終了させた後、ジクロロメタン 400 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）を用いて精製して表題の化合物を 14.14 g 得た。収率 93%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.23 (3H, br-s), 3.18 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 3.26 (2H, br-s), 3.56 (2H, br-s), 3.81 (3H, s), 6.05 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 6.85~7.00 (2H, m), 7.20~7.45 (6H, m)

MS (TSP) ; m/z 314 (MH^+)

(d) 2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノール

1-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)メチルアルコール 14.14 g をピリジン 280 ml に溶解し、氷冷下無水酢酸 140 ml を加え、室温で 15 時間攪拌した。氷冷下、メタノール 140 ml を加え、室温で 10 分攪拌した後、溶媒を減圧下にて留去し、1-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)メチルアセテートを得た。

得られた 1-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)-1-(2-メトキシフェニル)メチルアセテートをメタノール 280 ml に溶解し、アルゴンガス雰囲気下、10%パラジウム/炭素 7 g とギ酸アンモニウム 28.44 g を加え、60°C で、2 時間攪拌した。不溶物を濾過した後、溶媒を減圧下にて留去し、2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) アニソールを得た。

得られた 2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) アニソールをジクロロメタン 280 ml に溶解し、三臭化ホウ素 25.0 g を加え、室温にて 3 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物を氷 300 g にゆっくり投入し反応を終了させた後、分液し、水層をジクロロメタン 300 ml で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1：1）を用いて精製して表題の化合物を 10.15 g 得た。収率 79%（3ステップ）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.23 (3H, br-s), 3.27 (2H, br-s), 3.53 (2H, br

—s), 3.94 (2H, s), 6.70~6.80 (2H, m), 7.00~7.10 (2H, m), 7.15~7.30 (4H, m)

MS (TSP); m/z 284 (MH⁺)

(e) 1-ブロモ-3-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]プロパン

2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノール100mgをテトラヒドロフラン2mlに溶解し、水素化ナトリウム(60%、油性)21mgを加え、60℃にて1.5時間攪拌した。1,3-ジブロモプロパン0.18mlを加え、同温度にてさらに3時間攪拌した。反応混合物に水10mlを加え、分液後、水層をジクロロメタン10mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)を用いて精製して表題の化合物を99mg得た。収率69%。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.12 (3H, br-s), 1.22 (3H, br-s), 2.25 (2H, m), 3.27 (2H, br-s), 3.44 (2H, t, J=6Hz), 3.52 (2H, br-s), 3.98 (2H, s), 4.08 (2H, t, J=6Hz), 6.84~7.29 (8H, m)

参考例2 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒド

(a) 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]-2,3-ジヒドロキシプロパン

参考例1(d)で得られた2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノール355mgをジオキサン3.6mlと水3.6mlの混合溶液に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液63μlとグリシドール0.12mlを加え、90℃で18時間攪拌した。反応混合物に水30mlを加え、ジクロロメタン30ml

で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、酢酸エチル）を用いて精製して表題の化合物を263mg得た。収率59%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.12 (3H, br-s), 1.24 (3H, br-s), 2.24 (1H, d, $J=5\text{Hz}$), 2.66 (1H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.20~3.40 (4H, m), 3.53 (2H, br-s), 3.75~3.95 (3H, m), 3.99 (2H, s), 6.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.95 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.15~7.30 (6H, m)

MS (TSP) ; m/z 358 (MH^+)

(b) 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒド

1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]-2,3-ジヒドロキシプロパン263mgをジオキサン2.6mlと水2.6mlの混合溶液に溶解し、過ヨウ素酸ナトリウム362mgを加え、室温で1時間攪拌した。反応混合物に水10mlを加え、ジクロロメタン10mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去して表題の化合物を239mg得た。収率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.11 (3H, br-s), 1.22 (3H, br-s), 3.27 (2H, br-s), 3.53 (2H, br-s), 4.07 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.71 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.97 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.14~7.29 (6H, m), 9.77 (1H, s)

参考例3 3-ベンジル-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン・トリフルオロ酢酸塩

(a) 8-(tert-ブトキシカルボニル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン

1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン 2.00 g をジクロロメタン 20 ml とメタノール 20 ml の混合溶液に溶解し、二炭酸ジtert-ブチル 2.98 ml とジイソプロピルエチルアミン 2.26 ml を加え、室温にて 14 時間攪拌した。減圧下にて溶媒を留去した後、水 50 ml を加え、ジクロロメタン 50 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）を用いて精製して表題の化合物を 2.173 g 得た。収率 76%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.51 (9H, s), 1.69 (2H, d, $J=14\text{ Hz}$), 2.56 (2H, br-s), 3.54 (2H, br-s), 4.05 (2H, br-s), 4.76 (2H, s), 6.70～6.90 (4H, m), 7.20～7.30 (2H, m)

MS (TSP) ; m/z 332 (MH^+)

(b) 3-ベンジル-8-(tert-ブトキシカルボニル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン

8-(tert-ブトキシカルボニル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン 1.441 g を N, N-ジメチルホルムアミド 28 ml に溶解し、水素化ナトリウム (60%、油性) 521 mg を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。氷冷下、ベンジルブロマイド 1.81 ml を加え、室温にてさらに 1 時間攪拌した。反応混合物に水 50 ml を加え、ジクロロメタン 70 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝5：1→4：1）を用いて精製して表題の化合物を 1.710 g 得た。収率 94%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.51 (9H, s), 1.65 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 2.58 (2H, br-s), 3.62 (2H, br-s), 4.05 (2H, br-s), 4.56 (2H, s), 4.61 (2H, s), 6.67 (1H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.81 (1H, t, $J=7\text{Hz}$), 7.15~7.40 (8H, m)

MS (EI) ; m/z 421 (M^+)

(c) 3-ベンジル-8-(tert-ブトキシカルボニル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン・トリフルオロ酢酸塩

3-ベンジル-8-(tert-ブトキシカルボニル)-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン 1.671g に、氷冷下、トリフルオロ酢酸 32ml を加え、同温度にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下にて留去した後、ジイソプロピルエーテル 50ml を加えると生成物が沈殿した。沈殿物を濾過し乾燥して、表題の化合物を 1.561g 得た。収率 91%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.86 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.04 (2H, dt, $J=5\text{Hz}$, 14Hz), 3.43 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.96 (2H, q, $J=12\text{Hz}$), 4.61 (2H, s), 4.62 (2H, s), 6.80~6.90 (2H, m), 7.20~7.45 (8H, m)

MS (EI) ; m/z 321 (M^+)

参考例 4 4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩

(a) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) ピペリジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドン 800mg をジクロロエタン 16ml に溶解し、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン 0.50ml、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド 1.7g、酢酸 2.3ml を加

え、室温にて24時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液20mlを加え、酢酸エチル20mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝10：1）を用いて精製して表題の化合物を90.6mg得た。収率7%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.48 (9H, s), 1.70 (4H, m), 1.90 (2H, m), 2.73 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.79 (2H, m), 3.16 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.75 (1H, m), 4.25 (2H, m), 6.57 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)

(b) 4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル) ピペリジンより、参考例3(c)と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.65 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.95 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.15 (2H, m), 3.52 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.58 (2H, m), 3.96 (1H, m), 7.25 (4H, m)

MS (TSP) ; m/z 217 (MH^+)

参考例5 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ] アセトアルデヒド

(a) 4-ジエチルカルバモイル-1-ヨードベンゼン

4-ヨード安息香酸より、参考例1(a)と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率92%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.11 (3H, br-s), 1.23 (3H, br-s), 3.24 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 7.12 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS (FAB) ; m/z 304 (MH^+)

(b) 2-(4-ジエチルカルバモイルフェニル) アニソール

2-ブロモアニソール 0.25 ml をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解させた溶液にマグネシウム 48.6 mg を加え 60°C にて 1 時間攪拌し、グリニア試薬を調製した。この溶液を -78°C に冷却し、トリブチルボレート 0.65 ml をテトラヒドロフラン 5 ml に溶解させた溶液を加え、徐々に室温まで昇温させながら、20 時間攪拌した。氷冷下、飽和塩化アンモニウム水溶液 10 ml を加え 10 分間攪拌した後、エーテル 10 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去して、(2-メトキシフェニル) ホウ酸を得た。

4-ジエチルカルバモイル-1-ヨードベンゼン 100 mg をジメトキシエタン 1 ml に溶解し、アルゴンガス雰囲気下、テトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム 19.1 mg を加え、室温で 10 分間攪拌した。先に調製した (2-メトキシフェニル) ホウ酸 100 mg をトルエン 0.5 ml に溶解させた溶液及び炭酸ナトリウム 105 mg を水 0.5 ml に溶解させた溶液を加え、 90°C にて 5.5 時間攪拌した。反応混合物に水 2 ml を加え、ジクロロメタン 4 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=3:1)を用いて精製して表題の化合物を 81.9 mg 得た。収率 88%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.23 (6H, br-s), 3.36 (2H, br-s), 3.56 (2H, br-s), 3.82 (3H, s),

6.95~7.05 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.41 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (FAB); m/z 284 (MH^+)

(c) 2-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)フェノール

2-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)アニソール 250 mg をジクロロメタン 10 ml に溶解し、三臭化ホウ素 0.42 ml を加え、室温にて 3 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物を氷 20 g にゆっくり投入し反応を終了させた後、分液し、水層をジクロロメタン 10 ml で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=2:1→1:1）を用いて精製して表題の化合物を 231 mg 得た。収率 97%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.18 (3H, br-s), 1.26 (3H, br-s), 3.34 (2H, br-s), 3.57 (2H, br-s), 7.00 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.26 (2H, m), 7.50 (4H, m)

MS (TSP); m/z 270 (MH^+)

(d) 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)フェノキシ]-2,3-ジヒドロキシプロパン

2-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)フェノールより、参考例 2 (a) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 87%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.17 (3H, br-s), 1.26 (3H, br-s), 3.32 (2H, br-s), 3.50~3.75 (4H, m), 3.90~4.10 (3H, m), 6.95~7.10 (2H, m), 7.35 (2H, m), 7.42 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.51 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (TSP); m/z 344 (MH^+)

(e) 1- [2- (4-ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ] アセトアルデヒド

1- [2- (4-ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ] -2, 3-ジヒドロキシプロパンより、参考例2 (b) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1. 17 (3H, br-s) , 1. 26 (3H, br-s) , 3. 34 (2H, br-s) , 3. 57 (2H, br-s) , 4. 53 (2H, s) , 6. 95~7. 10 (2H, m) , 7. 35~7. 45 (4H, m) , 7. 51 (2H, d, $J=8\text{Hz}$) , 9. 77 (1H, s)

参考例6 4- (1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩

(a) 1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン

4-ヒドロキシピペリジン・塩酸塩3gをジオキサン30mlに溶解し、二炭酸ジtert-ブチル5. 2gを加え、室温で、10分間攪拌した。8%炭酸水素ナトリウム水溶液60mlを加え、さらに3. 5時間攪拌した。ジオキサンを減圧下にて留去し、水層を酢酸エチル60mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去して精製して表題の化合物を4. 81g得た。収率100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1. 46 (1H, m) , 1. 86 (2H, m) , 3. 04 (2H, m) , 3. 85 (3H, m)

(b) 1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- (p-トルエンシルホニルオキシ) ピペリジン

1- (tert-ブトキシカルボニル) -4-ヒドロキシピペリジン4. 81gをピリジン48mlに溶解し、p-トルエンシルホニルクロライド9. 0g及びトリエチルアミン6. 7mlを加え、室温にて17時間攪拌した。反応混合物

に冷水 500 ml を加え、2 時間攪拌した後、生成した結晶を濾取した。この結晶をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）を用いて精製して表題の化合物を 6.49 g 得た。収率 76 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.43 (9H, s), 1.59 (2H, m), 1.70 (2H, m), 2.45 (3H, s), 3.25 (2H, m), 3.57 (2H, m), 4.67 (1H, m), 7.34 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$)

(c) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン

1H-ベンズイミダゾール 300 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 6 ml に溶解し、水素化ナトリウム (60 %、油性) 122 mg を加え、室温にて 1 時間攪拌した。次いで、1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(p-トルエンシルホニルオキシ) ピペリジン 1.08 g を加え、さらに室温にて 23 時間、60 °C にて 2 時間攪拌した。反応混合物に水 10 ml を加え、酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、酢酸エチル）を用いて精製して表題の化合物を 192 mg 得た。収率 25 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.51 (9H, s), 2.03 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.94 (2H, m), 4.36 (3H, m), 7.30 (2H, m), 7.43 (1H, m), 7.82 (1H, m), 7.98 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 302 (MH^+)

(d) 4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジンより、参考例 3 (c) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 100 %。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ; δ (p p m) 2. 2 5 (2H, m) , 2. 4 8 (2H, m) , 3. 2 2 (2H, m) , 3. 5 9 (2H, m) , 4. 9 6 (1H, m) , 7. 5 4 (2H, m) , 7. 7 2 (1H, m) , 7. 8 0 (1H, m) , 9. 2 1 (1H, s)

参考例 7 4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-2-オン-1-イル) ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩

(a) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-ヒドロキシメチルフェニル) アミノ] ピペリジン

2-アミノベンジルアルコールと 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドンより、参考例 4 (a) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 68%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (p p m) 1. 4 7 (2H, m) , 1. 5 0 (9H, s) , 2. 0 1 (2H, m) , 3. 0 0 (2H, m) , 3. 5 0 (1H, m) , 3. 9 9 (2H, m) , 4. 6 7 (2H, s) , 6. 6 6 (2H, m) , 7. 0 5 (1H, d, $J=8\text{Hz}$) , 7. 2 1 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)

(b) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-2-オン-1-イル) ピペリジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-ヒドロキシメチルフェニル) アミノ] ピペリジン 716 mg をテトラヒドロフラン 7 ml に溶解し、フタルイミド 349 mg、トリフェニルホスフィン 736 mg 及びジエチルアゾジカルボキシレート 0.43 ml を加え、室温にて 21 時間攪拌した。反応混合物に水 10 ml を加え、ジクロロメタン 10 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=4:1) を用いて精製して粗 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-フタルイミドイルメチルフェニル) アミノ] ピペリジン 420 mg を得た。

次いで、得られた粗 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-フルイミドイルメチルフェニル)アミノ]ピペリジン 420 mg をエタノール 8 ml に溶解し、ヒドラジン 1 水和物 0.23 ml を加え、室温にて 1 時間、40℃にて 1 時間攪拌した。反応混合物から不溶物を濾過した後、溶媒を減圧下にて留去し、残渣に水 10 ml を加えて、ジクロロメタン 10 ml で 2 回抽出した。溶媒を減圧下にて留去して 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-アミノメチルフェニル)アミノ]ピペリジン 219 mg を得た。

得られた 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-アミノメチルフェニル)アミノ]ピペリジン 219 mg をトルエン 5 ml に溶解し、1, 1'-カルボニルジイミダゾール 128 mg を加え、100℃にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水 10 ml を加え、酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1：2→1：3）を用いて精製して表題の化合物を 130 mg 得た。収率 17%（3 ステップ）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.49 (1H, m), 1.79 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.80 (2H, m), 4.14 (1H, m), 4.24 (2H, s), 5.24 (1H, br-s), 7.04 (3H, m), 7.24 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 332 (MH^+)

(c) 4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-2-オン-1-イル)ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキナゾリン-2-オン-1-イル)ピペリジンより、参考例 3 (c) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) ; δ (ppm) 1.86 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.35 (2H, m), 4.11 (3

H, m), 6.97 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.17 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.24 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (FAB); m/z 232 (MH^+)

参考例8 4-フェニルピペリジン・塩酸塩

1, 2, 3, 6-テトラヒドロ-4-フェニルピペリジン・塩酸塩 70 mg をメタノール 1.4 ml に溶解し、10%パラジウム／炭素 35 mg を加え、水素ガス雰囲気下、45℃にて5時間攪拌した。不溶物を濾過した後、溶媒を減圧下にて留去して、表題の化合物を 70.0 mg 得た。収率 99%。

$^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD); δ (ppm) 1.93 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.89 (1H, m), 3.13 (2H, m), 3.49 (2H, m), 7.20~7.34 (5H, m)

MS (EI); m/z 161 (M^+)

参考例9 スピロ [3H-インドール-3, 4'-ピペリジン]-2 (1H)-オン・塩酸塩

(a) 3-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル]-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン

N-ベンジルエタノールアミンと W098/08816 に準拠して合成された 3-ホルミルメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オンより、参考例 4 (a) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 79%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 2.19 (2H, m), 2.50~2.80 (4H, m), 2.97 (1H, br-s), 3.50~3.65 (5H, m), 6.80~7.05 (3H, m), 7.10~7.30 (6H, m), 8.98 (1H, s)

MS (EI); m/z 310 (M^+)

(b) 3-[2-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン 3-[2-[N-ベンジル-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン 463 mg をジクロロメタン 9.2 ml に溶解し、クロロギ酸ベンジル 0.51 ml 及び炭酸水素カリウム 358 mg を加え、室温にて 24 時間攪拌した。反応混合物に水 10 ml を加え、ジクロロメタン 10 ml で 2 回抽出し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去した。残渣をメタノール 10 ml に溶解させ、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 2.2 ml を加え、30 分間攪拌した。反応混合物に水 50 ml を加え、ジクロロメタン 40 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、酢酸エチル）を用いて精製して表題の化合物を 272 mg 得た。収率 52%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 2.25 (2H, m), 2.85 (1H, m), 3.49 (4H, m), 3.77 (2H, m), 5.05 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 5.12 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.90~7.10 (2H, m), 7.19 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.34 (5H, m), 7.60~7.80 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 355 (MH^+)

(c) 3-[2-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-(2-メタンスルホニルオキシエチル)アミノ]エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン

3-[2-[N-(ベンジルオキシカルボニル)-N-(2-ヒドロキシエチル)アミノ]エチル]-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン 256 mg をジクロロメタン 5 ml に溶解し、氷冷下トリエチルアミン 0.20 ml 及びメタンスルホンクロライド 0.11 ml を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水 5 ml を加え、ジクロロメタン 5 ml で 2 回抽出した。有機

層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝１：２）を用いて精製して表題の化合物を１５８ｍｇ得た。収率５１％。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 2.23 (2H, m), 2.85~3.00 (3H, m), 3.30~3.70 (5H, m), 4.20~4.40 (2H, m), 5.07 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 5.14 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 6.85 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.92 (1H, m), 7.13 (1H, m), 7.20 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.35 (5H, m), 7.80~7.95 (1H, m)

MS (FAB) ; m/z 433 (MH^+)

(d) 1' - (ベンジルオキシカルボニル) スピロ [3H-インドール-3, 4' -ピペリジン] -2 (1H) -オン

3 - [2 - [N - (ベンジルオキシカルボニル) - N - (2-メタンスルホニルオキシエチル) アミノ] エチル] -2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン 158mg を N, N-ジメチルホルムアミド 3ml に溶解し、水素化ナトリウム (60%、油性) 29.2mg を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物に水 10ml を加え、ジクロロメタン 10ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝２：１）を用いて精製して表題の化合物を 74.6mg 得た。収率 61％。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.58 (4H, m), 3.90 (4H, m), 5.19 (2H, s), 6.89 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.05 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.23 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.30~7.40 (6H, m), 7.56 (1H, s)

MS (FAB) ; m/z 337 (MH^+)

(e) スピロ [3H-インドール-3, 4' -ピペリジン] -2 (1H) -オン・塩酸塩

1' - (ベンジルオキシカルボニル) スピロ [3H-インドール-3, 4'-ピペリジン] - 2 (1H) - オン 74.6 mg をメタノール 1.5 ml に溶解し、10%パラジウム／炭素 14 mg を加え、水素ガス雰囲気下、室温にて4時間攪拌した。不溶物を濾過した後、1N塩酸水溶液 0.33 ml を加え、溶媒を減圧下にて留去して表題の化合物を 51.7 mg 得た。収率 98%。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ; δ (ppm) 2.11 (4H, m), 3.48 (2H, m), 3.72 (2H, m), 7.07 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.18 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.35 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.45 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS (TSP) ; m/z 203 (MH^+)

参考例 10 4-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オン-4-イル) ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩

(a) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-ヒドロキシフェニル) アミノ] ピペリジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-ピペリドンと2-アミノフェノールより、参考例 4 (a) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.37 (2H, m), 1.47 (9H, s), 2.00 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.36 (1H, m), 4.04 (2H, m), 6.66 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 6.74 (2H, m), 6.83 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)

(b) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-メトキシカルボニルメトキシフェニル) アミノ] ピペリジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-ヒドロキシフェニル) アミノ] ピペリジン 50 mg を N, N-ジメチルホルムアミド 1 ml に溶解し、ブromo酢酸メチル 17 μl 及び炭酸カリウム 25 mg を加え、室温にて 17 時間

攪拌した。反応混合物に水 3 ml を加え、酢酸エチル 3 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）を用いて精製して表題の化合物を 51.8 mg 得た。収率 83%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.44 (2H, m), 1.47 (9H, s), 2.04 (2H, m), 2.97 (2H, m), 3.44 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.02 (2H, m), 4.64 (2H, s), 6.63 (2H, m), 6.71 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.91 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$)

MS (TSP) ; m/z 365 (MH^+)

(c) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-カルボキシメトキシフェニル)アミノ]ピペリジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-メトキシカルボニルメトキシフェニル)アミノ]ピペリジン 100 mg をメタノール 1 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.55 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応混合物を 1 N 塩酸水溶液を用いて中性にした後、酢酸エチル 3 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去して、表題の化合物を 72.1 mg 得た。収率 75%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.46 (9H, s), 1.50 (2H, m), 1.97 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.42 (1H, m), 4.05 (2H, m), 4.62 (2H, s), 6.95 (4H, m)

(d) 1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジン-3-オン-4-イル)ピペリジン

1-(tert-ブトキシカルボニル)-4-[(2-カルボキシメトキシフェニル)アミノ]ピペリジン 351 mg をジクロロエタン 7 ml に溶解し、塩化チオニル 73 μl を加え、室温にて 1.5 時間攪拌した。反応混合物にトリエチルアミン 0.28 ml を加え、さらに 40°C にて 2 時間攪拌した。反応混合物に

水 10 ml を加え、酢酸エチル 10 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）を用いて精製して表題の化合物を 191 mg 得た。収率 57%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.49 (9H, s), 1.76 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.80 (2H, m), 4.31 (2H, m), 4.40 (1H, m), 4.50 (2H, s), 7.02 (3H, m), 7.13 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 333 (MH^+)

(e) 4- (3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3-オン-4-イル) ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩

1- (tert-ブトキシカルボニル) -4- (3, 4-ジヒドロ-2H-1, 4-ベンズオキサジン-3-オン-4-イル) ピペリジンより、参考例 3 (c) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 73%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) ; δ (ppm) 1.89 (2H, m), 2.74 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.38 (2H, m), 4.33 (1H, m), 4.58 (2H, s), 7.06 (3H, m), 7.42 (1H, d, $J = 8 \text{ Hz}$)

参考例 11 4- (1, 3-ジヒドロ-7-メチル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン・臭化水素酸塩

(a) 1-ベンジル-4- [(2-メチル-6-ニトロフェニル) アミノ] ピペリジン

4-アミノ-1-ベンジルピペリジン 0.20 ml をジメチルスルホキシド 0.2 ml に溶解し、2-クロロ-3-ニトロトルエン 0.13 ml を加え、100℃にて 19 時間攪拌した。反応混合物に水 2 ml を加え、酢酸エチル 2 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて

留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝3：1）を用いて精製して表題の化合物を51.1mg得た。収率16%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.51 (2H, m), 1.85 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.35 (3H, s), 2.77 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.48 (2H, s), 6.82 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.22~7.31 (6H, m), 7.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS (TSP, negative) ; m/z 325 (M^-)

(b) 1-エトキシカルボニル-4-[(2-メチル-6-ニトロフェニル)アミノ]ピペリジン

1-ベンジル-4-[(2-メチル-6-ニトロフェニル)アミノ]ピペリジン45.2mgをジクロロメタン0.9mlに溶解し、クロロギ酸エチル27 μ l及び炭酸水素カリウム28mgを加え、室温にて30分間攪拌した。反応混合物に水2mlを加え、酢酸エチル2mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）を用いて精製して表題の化合物を38.3mg得た。収率90%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.25 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.38 (2H, m), 1.87 (2H, m), 2.38 (3H, s), 2.87 (2H, m), 3.37 (1H, m), 4.04 (2H, m), 4.13 (2H, q, $J=7\text{Hz}$), 6.54 (1H, d, $J=9\text{Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.35 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.91 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

(c) 4-[(2-アミノ-6-メチルフェニル)アミノ]-1-エトキシカルボニルピペリジン

1-エトキシカルボニル-4-[(2-メチル-6-ニトロフェニル)アミノ]ピペリジン38mgをテトラヒドロフラン0.4mlに溶解し、ラネーニッ

ケルのエタノール懸濁溶液 0.2 ml を加え、水素ガス雰囲気下、40℃にて2時間攪拌した。不溶物を除去した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）を用いて精製して表題の化合物を 28.6 mg 得た。収率 83%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.26 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.35 (2H, m), 1.90 (2H, m), 2.22 (3H, s), 2.76 (2H, m), 3.13 (1H, m), 4.12 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4.18 (2H, m), 6.60 (2H, m), 6.80 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$)

MS (FAB) ; m/z 277 (MH^+)

(d) 1-エトキシカルボニル-4-(1,3-ジヒドロ-7-メチル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

4-[(2-アミノ-6-メチルフェニル)アミノ]-1-エトキシカルボニルピペリジン 75.2 mg をジクロロメタン 1.5 ml に溶解し、トリホスゲン 80.5 mg 及びトリエチルアミン 76 μl を加え、室温にて2時間攪拌した。反応混合物に水 5 ml を加え、酢酸エチル 5 ml で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）を用いて精製して表題の化合物を 59.1 mg 得た。収率 72%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.29 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.84 (2H, m), 2.60 (3H, s), 2.78 (4H, m), 4.17 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4.38 (2H, m), 4.52 (1H, m), 6.81 (1H, t, $J=5\text{ Hz}$), 6.95 (2H, d, $J=5\text{ Hz}$)

MS (TSP) ; m/z 304 (MH^+)

(e) 4-(1,3-ジヒドロ-7-メチル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン・臭化水素酸塩

1-エトキシカルボニル-4-(1, 3-ジヒドロ-7-メチル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン 59 mg を 48% 臭化水素酸 0.3 ml に溶解し、100℃にて1時間攪拌した。反応混合物にエタノールを加え、生成した結晶を濾取し、表題の化合物を 26.8 mg 得た。収率 44%。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) ; δ (ppm) 1.95 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.80 (2H, m), 3.07 (2H, m), 3.38 (2H, m), 4.59 (1H, m), 6.75 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.81 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.87 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$)

MS (TSP) ; m/z 232 (MH^+)

参考例 12 2, 3-ジヒドロ-5-メチルスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4'-ピペリジン] -1-オン・トリフルオロ酢酸塩

(a) ビス (2-ヒドロキシエチル) ベンジルアミン

ビス (2-ヒドロキシエチル) アミン 5 g を N, N-ジメチルホルムアミド 100 ml に溶解し、ベンジルブロマイド 6.52 ml 及び炭酸カリウム 8.657 g を加え、室温にて 21 時間攪拌した。反応混合物に水 200 ml を加え、ジクロロメタン 200 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、ジクロロメタン:メタノール=20:1→10:1) を用いて精製して表題の化合物を 7.631 g 得た。収率 75%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 2.34 (2H, br-s), 2.72 (4H, t, $J=6\text{ Hz}$), 3.63 (4H, t, $J=6\text{ Hz}$), 3.71 (2H, s), 7.20~7.40 (5H, m)

MS (FAB) ; m/z 196 (MH^+)

(b) 1-ベンジル-4-シアノ-4-(2-メチルフェニル) ピペリジン

ビス (2-ヒドロキシエチル) ベンジルアミン 1 g をジクロロメタン 20 ml に溶解し、氷冷下、塩化チオニル 1.9 ml を加え、室温にて 2.5 時間攪拌し

た。氷冷下、反応混合物に水 10 ml を加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で pH 7 に調整した後、分液し、ジクロロメタン 20 ml でさらに抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去してビス（2-クロロエチル）ベンジルアミン 1.090 g を得た。

1-（2-メチルフェニル）アセトニトリル 610 mg をジメチルスルホキシド 6.1 ml に溶解し、水素化ナトリウム（60%、油性）409 mg を加え、室温にて 30 分間攪拌した。この反応混合物に上記で得られたビス（2-クロロエチル）ベンジルアミン 1.090 g をジメチルスルホキシド 6.1 ml に溶解させた溶液を加え、75℃にてさらに 2.5 時間攪拌した。反応混合物に水 50 ml を加え、エーテル 50 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝6：1）を用いて精製して表題の化合物を 1.077 g 得た。収率 80%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 2.07 (2H, td, $J=12\text{ Hz}$, 3Hz), 2.32 (2H, dd, $J=12\text{ Hz}$, 3Hz), 2.59 (2H, t, $J=12\text{ Hz}$), 2.64 (3H, s), 3.01 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.61 (2H, s), 7.20~7.40 (9H, m)

MS (TSP) ; m/z 291 (MH^+)

(c) 4-シアノ-1-（エトキシカルボニル）-4-（2-メチルフェニル）ピペリジン

1-ベンジル-4-シアノ-4-（2-メチルフェニル）ピペリジンより、参考例 11 (b) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.28 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.92 (2H, td, $J=12\text{ Hz}$, 3Hz), 2.34 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$), 2.66 (3H, s), 3.33 (2H, m), 4.16 (2H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4.34 (2H, m), 7.26 (4H, m)

MS (EI) ; m/z 272 (M^+)

(d) 1-(エトキシカルボニル)-4-(エトキシカルボニルアミノメチル)-4-(2-メチルフェニル) ピペリジン

4-シアノ-1-(エトキシカルボニル)-4-(2-メチルフェニル) ピペリジン 504 mg をエタノール 10 ml に溶解し、10%パラジウム/炭素 500 mg 及び 5 N 塩酸水溶液 0.74 ml を加え、パール装置を用いて、水素ガス圧下 (30 psi) 室温にて 15 時間攪拌した。不溶物を濾過した後、エタノールを減圧下にて留去し、ジクロロメタン 50 ml を加えて、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を用いて pH 9 に調整した。有機層を分液し、水層をジクロロメタン 50 ml でさらに抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去して 4-アミノメチル-1-(エトキシカルボニル)-4-(2-メチルフェニル) ピペリジンを得た。

次いで、得られた 4-アミノメチル-1-(エトキシカルボニル)-4-(2-メチルフェニル) ピペリジンをジクロロメタン 10 ml に溶解し、クロロギ酸エチル 0.18 ml 及び トリエチルアミン 0.26 ml を加え、室温にて 30 分間攪拌した。反応混合物に水 10 ml を加え、分液した後、水層をジクロロメタン 10 ml でさらに抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=2:1) を用いて精製して表題の化合物を 372 mg 得た。収率 51% (2 ステップ)。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10~1.30 (6H, m), 1.85 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.51 (3H, s), 3.26 (2H, m), 3.53 (1H, s), 3.55 (1H, s), 3.74 (2H, m), 4.00~4.20 (4H, m), 4.29 (1H, br-s), 7.15~7.30 (4H, m)

MS (TSP) ; m/z 349 (MH^+)

(e) 1'-(tert-ブトキシカルボニル)-2,3-ジヒドロ-5-メチルスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4'-ピペリジン]-1-オン

1-（エトキシカルボニル）-4-（エトキシカルボニルアミノメチル）-4-（2-メチルフェニル）ピペリジン 327 mg をポリリン酸 6.5 g に溶解し、150℃にて2時間攪拌した。氷 30 g を加え、5 N 水酸化ナトリウム水溶液を用いて pH 12 に調整した後、ジクロロメタン 30 ml で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、残渣をジクロロメタン 10 ml に溶解した。反応混合物に二炭酸ジtert-ブチル 0.43 ml 及びトリエチルアミン 0.26 ml を加え、室温にて1時間攪拌した。反応混合物に水 10 ml を加え、分液した後、水層をジクロロメタン 10 ml でさらに抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝1：2→酢酸エチル）を用いて精製して表題の化合物を 102 mg 得た。収率 33%（2ステップ）。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.49 (9H, m), 1.73 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$), 2.41 (2H, m), 2.56 (3H, s), 2.99 (2H, t, $J=12\text{ Hz}$), 3.59 (2H, s), 4.04 (2H, m), 6.17 (1H, br-s), 7.25~7.35 (2H, m), 8.04 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (TSP) ; m/z 331 (MH^+)

(f) 2,3-ジヒドロ-5-メチルスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4'-ピペリジン] -1-オン・トリフルオロ酢酸塩

1'-（tert-ブトキシカルボニル）-2,3-ジヒドロ-5-メチルスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4'-ピペリジン] -1-オンより、参考例 3 (c) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}$ (D_2O) ; δ (ppm) 1.96 (2H, d, $J=14\text{ Hz}$), 2.60 (3H, s), 2.70 (2H, td, $J=14\text{ Hz}$, 4 Hz), 3.26 (2H, t, $J=14\text{ Hz}$), 3.43 (2H, dd, $J=14\text{ Hz}$, 4 Hz)

z), 3.63 (2H, s), 7.36 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.84 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (EI); m/z 230 (M^+)

参考例 13 4-(2-ヒドロキシメチル-7-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジン

参考例 11 (d) で得られた 1-エトキシカルボニル-4-(1,3-ジヒドロ-7-メチル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン 40 mg を 5 N 塩酸水溶液 0.8 ml に溶解し、グリコール酸 16 mg を加え、100℃にて3日間攪拌した。反応混合物にアンモニア水を加え、アルカリ性にした後、ジクロロメタン 2 ml で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去して表題の化合物を 14.4 mg 得た。収率 41%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.90 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.82 (2H, m), 3.28 (2H, m), 4.57 (1H, m), 4.93 (2H, s), 7.01 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.12 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.48 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (EI); m/z 245 (M^+)

参考例 14 1-[2-(4-イソブチルオキシカルボニルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒド

(a) 4-ホルミルオキシメチル安息香酸

ギ酸 1.24 ml と無水酢酸 0.62 ml を混合し、50℃にて30分間攪拌した。この溶液を0℃に冷却し、4-ヒドロキシメチル安息香酸 500 mg を加え、室温にて4.5時間攪拌した。反応混合物に水 5 ml を加え、酢酸エチル 5

m l で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去して表題の化合物を536mg得た。収率91%。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) ; δ (ppm) 5.24 (2H, s), 7.49 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.94 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.40 (1H, s), 13.01 (1H, s)

(b) 4-(ホルミルオキシメチル)-N-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド

4-ホルミルオキシメチル安息香酸100mgに塩化チオニル0.2mlを加え、80℃にて1時間攪拌した。溶媒を減圧下にて留去して、酸クロライドを得た。

一方、2-アミノ-2-メチルプロパノール53 μ lをジクロロメタン1mlに溶解し、0℃にて前述の酸クロライドをジクロロメタン1mlに溶解させた溶液及びトリエチルアミン77 μ lを加え、同温度にて1時間攪拌した。反応混合物に水5mlを加え、ジクロロメタン5mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(溶出溶媒、ヘキサン:酢酸エチル=1:2)を用いて精製して表題の化合物を64.5mg得た。収率46%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.42 (6H, s), 3.70 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 4.54 (1H, d, $J=6\text{Hz}$), 5.24 (2H, s), 6.19 (1H, m), 7.44 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.74 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 252 (MH^+)

(c) 4-(4,4-ジメチルオキサゾリン-2-イル)-1-(ホルミルオキシメチル)ベンゼン

4-(ホルミルオキシメチル)-N-(1,1-ジメチル-2-ヒドロキシエチル)ベンズアミド64mgを塩化チオニル56 μ lを加え、室温にて30分間攪拌した。溶媒を減圧下にて留去した後、残渣に水5mlを加え、酢酸エチル5

m l で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝2：1）を用いて精製して表題の化合物を37.4mg得た。収率63%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.38 (6H, s), 4.11 (2H, m), 5.23 (2H, s), 7.40 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.16 (1H, s)

MS (EI) ; m/z 232 (M^+)

(d) 4-(4,4-ジメチルオキサゾリン-2-イル)ベンジルアルコール
4-(4,4-ジメチルオキサゾリン-2-イル)-1-(ホルミルオキシメチル)ベンゼン37mgをメタノール0.4mlに溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液0.18mlを加え、室温にて20分間攪拌した。反応混合物に水5mlを加え、酢酸エチル5mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル＝1：2）を用いて精製して表題の化合物を17.7mg得た。収率54%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.37 (6H, s), 4.10 (2H, s), 4.71 (2H, s), 7.35 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.85 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

(e) 4-(4,4-ジメチルオキサゾリン-2-イル)ベンズアルデヒド
4-(4,4-ジメチルオキサゾリン-2-イル)ベンジルアルコールより、参考例1(b)と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率73%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.41 (6H, s), 4.15 (2H, s), 7.92 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.11 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 10.07 (1H, s)

(f) 1-[4-(4,4-ジメチルオキサゾリン-2-イル)フェニル]-1-(2-メトキシフェニル)メチルアルコール

4- (4, 4-ジメチルオキサゾリン-2-イル) ベンズアルデヒドより、参考例 1 (c) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 81%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.37 (6H, s), 3.18 (1H, d, $J=6\text{ Hz}$), 3.79 (3H, s), 4.09 (2H, s), 6.06 (1H, d, $J=6\text{ Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.94 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.20 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.27 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.42 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.89 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$)

(g) 2- [4- (4, 4-ジメチルオキサゾリン-2-イル) ベンジル] アニソール

1- [4- (4, 4-ジメチルオキサゾリン-2-イル) フェニル] -1- (2-メトキシフェニル) メチルアルコール 100mg をピリジン 0.4ml に溶解し、氷冷下無水酢酸 0.25ml を加え、室温で 4 時間攪拌した。氷冷下、メタノール 0.25ml を加え、室温で 10 分攪拌した後、溶媒を減圧下にて留去し、1- [4- (4, 4-ジメチルオキサゾリン-2-イル) フェニル] -1- (2-メトキシフェニル) メチルアセテートを得た。

上記で得られた 1- [4- (4, 4-ジメチルオキサゾリン-2-イル) フェニル] -1- (2-メトキシフェニル) メチルアセテートのうち 23.5mg をメタノール 0.47ml に溶解し、アルゴンガス雰囲気下、10%パラジウム/炭素 24mg とギ酸アンモニウム 42mg を加え、60℃で、2 時間攪拌した。不溶物を濾過した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1:1) を用いて精製して表題の化合物を 14.4mg 得た。収率 73%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.36 (6H, s), 3.79 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.08 (2H, s), 6.87 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.05 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.20~7.25 (3H, m), 7.83 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (TSP) ; m/z 296 (MH^+)

(h) 2-(4-カルボキシベンジル) アニソール

2-[4-(4,4-ジメチルオキサゾリン-2-イル) ベンジル] アニソール 22.3 mg を 5 N 塩酸水溶液 2.2 ml に溶解し、100℃にて8時間攪拌した。ジクロロメタン 4 ml で2回抽出した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧下にて留去して表題の化合物を 15.3 mg 得た。収率 84%。

1H -NMR ($CDCl_3$) ; δ (ppm) 3.80 (3H, s), 4.03 (2H, s), 6.89 (2H, m), 7.09 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.22 (1H, t, $J=8$ Hz), 7.30 (2H, d, $J=8$ Hz), 8.00 (2H, d, $J=8$ Hz)

MS (TSP, negative) ; m/z 241 ($[M-H]^-$)

(i) 2-(4-カルボキシベンジル) フェノール

2-(4-カルボキシベンジル) アニソールより、参考例 5 (c) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 60%。

1H -NMR ($DMSO-d_6$) ; δ (ppm) 3.91 (2H, s), 6.71 (1H, t, $J=8$ Hz), 6.80 (1H, d, $J=8$ Hz), 7.04 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J=8$ Hz), 7.82 (2H, d, $J=8$ Hz)

MS (EI) ; m/z 228 (M^+)

(j) 2-(4-イソブチルオキシカルボニルベンジル) フェノール

2-(4-カルボキシベンジル) フェノール 603 mg をイソブタノール 3 ml に溶解し、硫酸 0.6 ml を加え、80℃にて3時間攪拌した。反応混合物に水 5 ml を加え、酢酸エチル 5 ml で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (溶出溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=5:1) を用いて精製して表題の化合物を 318 mg 得た。収率 42%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.00 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.06 (1H, m), 4.04 (2H, s), 4.09 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.89 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.12 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.96 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS (FAB) ; m/z 285 (MH^+)

(k) 1-[2-(4-イソブチルオキシカルボニルベンジル)フェノキシ]-2,3-ジヒドロキシプロパン

2-(4-イソブチルオキシカルボニルベンジル)フェノールより、参考例2(a)と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率61%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.01 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 1.94 (1H, s), 2.06 (1H, m), 2.19 (1H, s), 3.60 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.98 (3H, m), 4.03 (2H, s), 4.07 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.96 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.16 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.23 (2H, m), 7.96 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

(1) 1-[2-(4-イソブチルオキシカルボニルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒド

1-[2-(4-イソブチルオキシカルボニルベンジル)フェノキシ]-2,3-ジヒドロキシプロパンより、参考例2(b)と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率96%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.01 (6H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.06 (1H, m), 4.08 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.11 (2H, s), 4.53 (2H, s), 6.72 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.98 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.20 (2H, m), 7.29 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.95 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.75 (1H, s)

MS (FAB) ; m/z 327 (MH^+)

参考例 15 1- [2- [4- (2-メチルブチリル) ベンジル] フェノキシ] アセトアルデヒド

(a) 2- [4- (2-メチルブチリル) ベンジル] アニソール

参考例 1 (d) の途中で得られた 2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) アニソール 100 mg をトルエン 2 ml に溶解し、アルゴンガス雰囲気下、0℃にて sec-ブチリチウムの n-ヘキサン、シクロヘキサン溶液 (1.0 M) 0.47 ml を加え、室温にて 1 時間攪拌した。氷冷下、反応混合物を 1 N 塩酸水溶液 5 ml にゆっくり投入し反応を終了させた後、分液し、水層をエーテル 10 ml で抽出した。有機層を食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル = 2 : 1) を用いて精製して表題の化合物を 58.3 mg 得た。収率 61%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 0.90 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$) , 1.17 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$) , 1.46 (1H, m) , 1.81 (1H, m) , 3.36 (1H, m) , 3.80 (3H, s) , 4.01 (2H, s) , 6.89 (2H, m) , 7.09 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$) , 7.22 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$) , 7.29 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$) , 7.86 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (EI) ; m/z 282 (M^+)

(b) 2- [4- (2-メチルブチリル) ベンジル] フェノール

2- [4- (2-メチルブチリル) ベンジル] アニソールより、参考例 5 (c) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 87%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 0.90 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$) , 1.17 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$) , 1.47 (1H, m) , 1.82 (1H, m) , 3.36 (1H, m) , 4.04 (2H, s) , 6.79 (1H, d, J

= 8 Hz), 6.90 (1H, t, J = 8 Hz), 7.13 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 8 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8 Hz)

MS (TSP); m/z 269 (MH⁺)

(c) 1-[2-[4-(2-メチルブチル)ベンジル]フェノキシ]-2,3-ジヒドロキシプロパン

2-[4-(2-メチルブチル)ベンジル]フェノールより、参考例2

(a)と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率63%。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 0.90 (3H, t, J = 7 Hz), 1.17 (3H, d, J = 7 Hz), 1.47 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.92 (1H, s), 2.17 (1H, s), 3.35 (1H, m), 3.60 (1H, m), 3.70 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.03 (3H, m), 6.86 (1H, d, J = 8 Hz), 6.96 (1H, t, J = 8 Hz), 7.17 (2H, d, J = 8 Hz), 7.26 (2H, d, J = 8 Hz), 7.86 (2H, d, J = 8 Hz)

MS (TSP); m/z 343 (MH⁺)

(d) 1-[2-[4-(2-メチルブチル)ベンジル]フェノキシ]アセトアルデヒド

1-[2-[4-(2-メチルブチル)ベンジル]フェノキシ]-2,3-ジヒドロキシプロパンより、参考例2(b)と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率85%。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 0.90 (3H, t, J = 7 Hz), 1.17 (3H, d, J = 7 Hz), 1.47 (1H, m), 1.81 (1H, m), 3.36 (1H, m), 4.11 (2H, s), 4.54 (2H, s), 6.73 (1H, d, J = 8 Hz), 6.99 (1H, t, J = 8 Hz), 7.20 (2H, m), 7.32 (2H, d, J = 8 Hz), 7.87 (2H, d, J = 8 Hz), 9.76 (1H, s)

参考例 16 2-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-5-メチルスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4'-ピペリジン]-1-オン・トリフルオロ酢酸塩

(a) 2-ベンジル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3-ジヒドロ-5-メチルスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4'-ピペリジン]-1-オン

1'-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3-ジヒドロ-5-メチルスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4'-ピペリジン]-1-オン 80.7 mg をトルエン 1.6 ml に溶解し、水酸化ナトリウム (粉末) 34.2 mg、炭酸カリウム 67.4 mg、硫酸水素テトラブチルアンモニウム 8.3 mg 及びベンジルブロマイド 44 μ l を加え、70℃にて3時間攪拌した。反応混合物に水 2 ml を加え、ジクロロメタン 2 ml で2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (展開溶媒、ヘキサン：酢酸エチル=1：5) を用いて精製して表題の化合物を 86 mg 得た。収率 84%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.44 (9H, s), 1.46 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$), 2.20~2.45 (4H, m), 2.50 (3H, s), 3.47 (2H, s), 3.77 (2H, m), 4.78 (2H, m), 7.25~7.40 (7H, m), 8.13 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$)

MS (FAB) ; m/z 421 (MH^+)

(b) 2-ベンジル-2, 3-ジヒドロ-5-メチルスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4'-ピペリジン]-1-オン・トリフルオロ酢酸塩

2-ベンジル-1'-(tert-ブトキシカルボニル)-2, 3-ジヒドロ-5-メチルスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4'-ピペリジン]-1-オンより、参考例 3 (c) と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 100%。

実施例1 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン27.2mgをジクロロエタン0.6mlに溶解し、参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒド50.4mg、ナトリウムトリアセトキシボロハイドライド39.7mg、酢酸0.12mlを加え、室温にて18時間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液2mlを加え、ジクロロメタン2mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、酢酸エチル：メタノール＝20：1）を用いて精製して表題の化合物を29.8mg得た。収率45%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.18 (3H, br-s), 1.80 (2H, m), 2.30~2.60 (4H, m), 2.86 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.15~3.35 (4H, m), 3.50 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.38 (1H, m), 6.85~6.95 (2H, m), 7.00~7.15 (4H, m), 7.20~7.35 (6H, m), 9.41 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 527 (MH^+)

実施例2 1-[3-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]プロピル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン49mgをメチルエチルケトン1.8mlに溶解し、参考例1で得られた1-ブロモ-3-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]

シ] プロパン 91 mg、トリエチルアミン 47 μ l を加え、室温で 17 時間攪拌した。水 2 ml を加え、酢酸エチル 2 ml で 2 回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ジクロロメタン：メタノール＝20：1）を用いて精製して表題の化合物を 49.7 mg 得た。収率 41%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.11 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.82 (2H, m), 1.99 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.53 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.07 (2H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.04 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.37 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.03~7.12 (4H, m), 7.20~7.28 (6H, m), 9.66 (1H, s)

MS (EI) ; m/z 541 (M^+)

実施例 3 8-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 29%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.25 (3H, br-s), 1.69 (2H, d, $J=14\text{ Hz}$), 2.70 (2H, m), 2.94 (6H, m), 3.24 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 3.99 (2H, s), 4.18 (2H, m), 4.72 (2H, s), 6.80~7.00 (6H, m), 7.05~7.30 (8H, m)

MS (TSP) ; m/z 541 (MH^+)

実施例4 3-ベンジル-8-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベン
ジル)フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4,
5]デカン-4-オン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノ
キシ]アセトアルデヒドと参考例3で得られた3-ベンジル-1-フェニル-1,
3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン・トリフルオロ酢酸塩より、
実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率50%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.
20 (3H, br-s), 1.69 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 2.60~3.
30 (10H, m), 3.50 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.
19 (2H, m), 4.58 (2H, s), 4.60 (2H, s), 6.75~
6.95 (6H, m), 7.05~7.40 (12H, m)

MS (TSP) ; m/z 631 (MH^+)

実施例5 3-シクロプロピルメチル-8-[2-[2-(4-ジエチルカル
バモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリア
ザスピロ[4, 5]デカン-4-オン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノ
キシ]アセトアルデヒドと参考例3と同様の方法で得られた3-シクロプロピル
メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オ
ン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を
得た。収率49%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 0.29 (2H, m), 0.59
(2H, m), 1.00 (1H, m), 1.10 (3H, br-s), 1.1
8 (3H, br-s), 1.66 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 2.70~3.
30 (10H, m), 3.30 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 3.50 (2H, b

r - s), 3.98 (2H, s), 4.25 (2H, m), 4.80 (2H, s), 6.75~7.00 (6H, m), 7.05~7.35 (7H, m)

MS (TSP); m/z 595 (MH⁺)

実施例6 1-[4-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]ブチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例1と同様の方法で得られた1-ブロモ-4-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]ブタンと4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例2と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率37%。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.20 (3H, br-s), 1.69 (2H, m), 1.82 (4H, m), 2.35 (2H, m), 2.46 (4H, m), 3.10 (2H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 4.00 (4H, m), 4.40 (1H, m), 6.88 (2H, m), 7.03 (2H, m), 7.09 (2H, m), 7.18~7.29 (6H, m), 9.81 (1H, s)

MS (EI); m/z 554 (M⁺)

実施例7 8-[4-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]ブチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例1と同様の方法で得られた1-ブロモ-4-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]ブタンと1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンより、実施例2と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率44%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.20 (3H, br-s), 1.68 (6H, m), 2.58 (2H, m), 2.91 (6H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.50 (2H, br-s), 3.99 (4H, m), 4.72 (2H, s), 6.85 (3H, m), 6.95 (2H, m), 7.09 (1H, m), 7.16~7.30 (8H, m)

MS (EI) ; m/z 568 (M^+)

実施例 8 8-[3-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] プロピル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

参考例 1 で得られた 1-ブロモ-3-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] プロパンと 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オンより、実施例 2 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 48%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.11 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.76 (4H, m), 2.06 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.92 (4H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 3.98 (2H, s), 4.03 (2H, t, $J=5$ Hz), 4.72 (2H, s), 6.70~7.30 (14H, m)

MS (EI) ; m/z 554 (M^+)

実施例 9 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル]-4-(3-ベンジル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと参考例 3 と同様の方法で得られた 4-(3-ベンジル-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリ

ジン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 50%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.19 (3H, br-s), 1.83 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 2.30~2.55 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.15 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.24 (2H, br-s), 3.49 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.45 (1H, m), 5.06 (2H, s), 6.85~7.40 (17H, m)

MS (TSP) ; m/z 617 (MH^+)

実施例 10 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(3-シクロプロピルメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 3 と同様の方法で得られた 4-(3-シクロプロピルメチル-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 71%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 0.42 (2H, m), 0.55 (2H, m), 1.05~1.30 (7H, m), 1.80 (2H, m), 2.25~2.55 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.14 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.24 (2H, br-s), 3.50 (2H, br-s), 3.75 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 4.00 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.41 (1H, m), 6.85~6.95 (2H, m), 7.05~7.10 (4H, m), 7.15~7.35 (6H, m)

MS (FAB) ; m/z 581 (MH^+)

実施例 1 1' - [2 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] ヘキサヒドロスピロ [イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 (2 H), 4' - ピペリジン] - 2 - オン

参考例 2 で得られた 1 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと薬学雑誌, 1989, 109, 93 に準拠して合成されたヘキサヒドロスピロ [イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 (2 H), 4' - ピペリジン] - 2 - オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 38%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.12 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.35 (2H, m), 1.51 (1H, m), 1.67 (5H, m), 1.83 (2H, m), 2.39 (1H, td, $J=12\text{ Hz}$, 3Hz), 2.63 (1H, m), 2.85 (5H, m), 3.10~3.35 (3H, m), 3.51 (2H, br-s), 3.94 (1H, m), 3.97 (2H, s), 4.11 (2H, m), 5.81 (1H, s), 6.80~6.95 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.15~7.30 (5H, m)

MS (FAB) ; m/z 519 (MH^+)

実施例 1 2' - [2 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロスピロ [イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 (2 H), 4' - ピペリジン] - 2 - オン

参考例 2 で得られた 1 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと薬学雑誌, 1989, 109, 93 に準拠して合成された 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロスピロ [イミダゾ [1, 2 - a] ピリジン - 3 (2 H), 4' - ピペリジン] - 2 - オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 68%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.11 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.57 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 1.75~2.00 (6H, m), 2.70~2.85 (4H, m), 2.91 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.15 (2H, t, $J=12\text{Hz}$), 3.23 (4H, m), 3.51 (2H, m), 3.98 (2H, s), 4.11 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.80~6.90 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15~7.30 (5H, m)

MS (FAB) ; m/z 517 (MH^+)

実施例 13 1-[2-[2-(4-ジメチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(4-ジメチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 64%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.81 (2H, m), 2.33 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.96 (3H, br-s), 3.07 (3H, br-s), 3.14 (2H, m), 4.01 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.35 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.02~7.12 (4H, m), 7.19~7.25 (4H, m), 7.32 (2H, m), 9.92 (1H, s)

MS (FAB) ; m/z 499 (MH^+)

実施例 14 8-[2-[2-(4-ジメチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1- [2- (4-ジメチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 30%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 2.63 (2H, m), 2.87 (6H, m), 2.95 (3H, br-s), 3.08 (5H, m), 4.00 (2H, s), 4.13 (2H, m), 4.72 (2H, s), 6.89 (6H, m), 7.08 (2H, m), 7.25 (6H, m)

MS (EI) ; m/z 512 (M^+)

実施例 15 4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) -1- [2- [2- (4-ピロリジノカルボニルベンジル) フェノキシ] エチル] ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1- [2- (4-ピロリジノカルボニルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと 4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 48%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.66 (2H, m), 1.81 (2H, m), 1.91 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.14 (2H, m), 3.41 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3.61 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 4.01 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.36 (1H, m), 6.90 (3H, m), 7.05 (3H, m), 7.22 (5H, m), 7.43 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (TSP) ; m/z 525 (MH^+)

実施例 16 1-フェニル-8-[2-[2-(4-ピロリジノカルボニルベンジル)フェノキシ]エチル]-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(4-ピロリジノカルボニルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 27%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.84 (2H, m), 1.92 (2H, m), 2.67 (2H, m), 2.89 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.41 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.58 (2H, m), 3.62 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.01 (2H, s), 4.13 (2H, m), 4.71 (2H, s), 6.80~7.43 (14H, m)
 MS (TSP) ; m/z 539 (MH^+)

実施例 17 1-[2-[3-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[3-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 49%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.12 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.82 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=12\text{Hz}$), 2.51 (2H, q, $J=12\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.17 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.27 (2H, br-s), 3.53 (2H, br-s), 3.97 (2H, s), 4.11 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.39 (1H, m), 6.75~6.85 (3H, m), 7.0

0～7. 15 (3H, m), 7. 20～7. 35 (6H, m), 9. 57 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 527 (MH⁺)

実施例 18 8-[2-[3-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[3-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 29%。

¹H-NMR (CDCl₃) ; δ (ppm) 1. 12 (3H, br-s), 1. 22 (3H, br-s), 1. 72 (2H, d, J=14Hz), 2. 70 (2H, m), 2. 85～3. 10 (6H, m), 3. 26 (2H, br-s), 3. 52 (2H, br-s), 3. 95 (2H, s), 4. 11 (2H, t, J=5Hz), 4. 71 (2H, s), 6. 70～7. 00 (6H, m), 7. 15～7. 35 (8H, m)

MS (TSP) ; m/z 541 (MH⁺)

実施例 19 1-[2-[4-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[4-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 4-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 49%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.12 (3H, br-s), 1.22 (3H, br-s), 1.80 (2H, m), 2.34 (2H, t, $J=12\text{ Hz}$), 2.51 (2H, q, $J=12\text{ Hz}$), 2.88 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.17 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.27 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 3.94 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.39 (1H, m), 6.86 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.00~7.15 (4H, m), 7.18 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.25~7.35 (4H, m), 9.52 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 527 (MH^+)

実施例20 8-[2-[4-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例2と同様の方法で得られた1-[4-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率36%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.12 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.72 (2H, d, $J=14\text{ Hz}$), 2.70 (2H, m), 2.85~3.10 (6H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 3.93 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.72 (2H, s), 6.70~7.00 (6H, m), 7.08 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.18 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.25~7.35 (4H, m)

MS (TSP) ; m/z 541 (MH^+)

実施例 21 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)-1-[2-[2-(4-ピペリジノカルボニルベンジル)フェノキシ]エチル]ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(4-ピペリジノカルボニルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 40%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.47 (2H, m), 1.62 (4H, m), 1.81 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.89 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.19 (2H, m), 3.31 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.00 (2H, s), 4.17 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.40 (1H, m), 6.89 (2H, m), 7.03 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.19~7.30 (6H, m), 10.22 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 539 (MH^+)

実施例 22 1-フェニル-8-[2-[2-(4-ピペリジノカルボニルベンジル)フェノキシ]エチル]-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(4-ピペリジノカルボニルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 14%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.47 (2H, m), 1.61 (6H, m), 2.64 (2H, m), 2.88 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.33 (2H, m), 3.67 (2H, m), 4.00 (2H, s),

4. 13 (2H, m), 4. 73 (2H, s), 6. 18 (1H, m), 6. 88 (6H, m), 7. 10 (1H, m), 7. 24 (6H, m)

MS (TSP) ; m/z 553 (MH⁺)

実施例 23 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンゾイル) フェノキシ] エチル]-4-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンゾイル) フェノキシ] アセトアルデヒドと 4-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 16%。

¹H-NMR (CDCl₃) ; δ (ppm) 1. 09 (3H, br-s), 1. 24 (3H, br-s), 1. 73 (2H, m), 2. 15 (2H, m), 2. 40 (2H, m), 2. 56 (2H, m), 2. 94 (2H, m), 3. 21 (2H, br-s), 3. 55 (2H, br-s), 4. 10 (2H, m), 4. 29 (1H, m), 7. 00~7. 11 (6H, m), 7. 43 (3H, m), 7. 50 (1H, m), 7. 83 (2H, d, J=8Hz), 8. 80 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 541 (MH⁺)

実施例 24 8-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンゾイル) フェノキシ] エチル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンゾイル) フェノキシ] アセトアルデヒドと 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 10%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.24 (3H, br-s), 1.60 (2H, m), 2.58 (6H, m), 2.80 (2H, m), 3.22 (2H, br-s), 3.54 (2H, br-s), 4.08 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.70 (2H, s), 6.23 (1H, s), 6.88 (3H, m), 7.02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.06 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.27 (2H, m), 7.40 (3H, m), 7.48 (1H, m), 7.81 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS (TSP) ; m/z 555 (MH^+)

実施例25 1-[2-[2-[1-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)-1-ヒドロキシメチル]フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

実施例23で得られた1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンゾイル)フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン39mgをエタノール1mlに溶解し、氷冷下、水素化ホウ素ナトリウム1mgを加え、室温で30分攪拌した。反応混合物に水5mlを加え、酢酸エチル5mlで2回抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー（展開溶媒、酢酸エチル：メタノール＝10：1）を用いて精製して表題の化合物を27.2mg得た。収率70%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.16 (3H, br-s), 1.26 (3H, br-s), 1.78 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.70 (4H, m), 3.02 (1H, m), 3.21 (1H, m), 3.33 (2H, br-s), 3.58 (2H, br-s), 4.23 (1H, m), 4.30 (1H, m), 4.44 (1H, m), 6.19 (1H, s), 6.82 (1H, m), 6.89 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.01 (4H, m), 7.

4.4 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.57 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.82 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.73 (1H, s)

MS (TSP); m/z 543 (MH^+)

実施例 26 8-[2-[2-[1-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)-1-ヒドロキシメチル]フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン

実施例 24 で得られた 8-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンゾイル)フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オンより、実施例 26 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 56%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.14 (3H, br-s), 1.26 (3H, br-s), 1.69 (2H, t, $J=14\text{ Hz}$), 2.78 (3H, m), 2.95 (5H, m), 3.31 (2H, br-s), 3.56 (2H, br-s), 4.26 (2H, m), 4.72 (2H, s), 6.13 (1H, s), 6.77 (3H, m), 6.89 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.98 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.03 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.19 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.20 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.56 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (TSP); m/z 557 (MH^+)

実施例 27 1-[2-[2-(3-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(3-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 4-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズ

イミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率44%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.03 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.80 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.32 (2H, t, $J=12\text{Hz}$), 2.46 (2H, q, $J=12\text{Hz}$), 2.85 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.12 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.19 (2H, br-s), 3.50 (2H, br-s), 4.01 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.37 (1H, m), 6.85~6.95 (2H, m), 7.00~7.30 (10H, m), 9.83 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 527 (MH^+)

実施例28 8-[2-[2-(3-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例2と同様の方法で得られた1-[2-(3-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率32%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.02 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.70 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 2.66 (2H, m), 2.80~3.10 (6H, m), 3.19 (2H, br-s), 3.50 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.13 (2H, m), 4.72 (2H, s), 6.80~6.95 (6H, m), 7.05~7.30 (8H, m)

MS (TSP) ; m/z 541 (MH^+)

実施例 29 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]プロピル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 1 と同様の方法で得られた 1-ブロモ-2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]プロパンと 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例 2 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 29%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.13 (3H, br-s), 1.20 (3H, br-s), 1.25 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 1.76 (2H, m), 2.20~2.45 (4H, m), 2.52 (1H, dd, $J=12\text{Hz}$, 4Hz), 2.71 (1H, dd, $J=12\text{Hz}$, 7Hz), 3.07 (2H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 3.94 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4.04 (1H, d, $J=15\text{Hz}$), 4.33 (1H, m), 4.60 (1H, q, $J=5\text{Hz}$), 6.80~7.00 (2H, m), 7.00~7.15 (4H, m), 7.18~7.30 (6H, m), 8.91 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 541 (MH^+)

実施例 30 8-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]プロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例 1 と同様の方法で得られた 1-ブロモ-2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]プロパンと 1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンより、実施例 2 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 37%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.25 (3H, d, $J=5\text{Hz}$), 1.65 (2H,

m), 2.40~3.00 (8H, m), 3.24 (2H, br-s), 3.49 (2H, br-s), 3.94 (1H, d, $J=15\text{ Hz}$), 4.03 (1H, d, $J=15\text{ Hz}$), 4.59 (1H, m), 4.70 (2H, s), 6.75~6.90 (6H, m), 6.97 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.15~7.30 (6H, m)

MS (TSP) ; m/z 555 (MH^+)

実施例 31 1-[2-[2-(4-ジイソプロピルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(4-ジイソプロピルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 25%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.18 (6H, br-s), 1.45 (6H, br-s), 1.81 (2H, m), 2.38 (2H, m), 2.52 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.20 (2H, m), 3.52 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.16 (2H, m), 4.40 (1H, m), 6.89 (2H, m), 7.05 (4H, m), 7.25 (6H, m), 9.58 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 555 (MH^+)

実施例 32 8-[2-[2-(4-ジイソプロピルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(4-ジイソプロピルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 1-フェニル-1,3,8-トリ

アザスピロ [4, 5] デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 23%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.16 (6H, br-s), 1.49 (6H, br-s), 1.71 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.89 (4H, m), 2.97 (2H, m), 3.51 (1H, m), 3.80 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.12 (2H, m), 4.73 (2H, s), 6.88 (6H, m), 7.09~7.26 (8H, m)

MS (TSP) ; m/z 569 (MH^+)

実施例 33 1-[2-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)エチル]フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)エチル]フェノキシ]アセトアルデヒドと 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 30%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.07 (3H, br-s), 1.22 (3H, br-s), 1.81 (2H, m), 2.42 (4H, m), 2.94 (6H, m), 3.20 (4H, m), 3.52 (2H, br-s), 4.17 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.39 (1H, m), 6.88 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.03 (4H, m), 7.17~7.30 (6H, m), 9.86 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 541 (MH^+)

実施例 34 8-[2-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)エチル]フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルフェニル) エチル] フェノキシ] アセトアルデヒドと 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 35%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.23 (3H, br-s), 1.71 (2H, m), 2.66 (2H, m), 2.86 (10H, m), 3.23 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 4.17 (2H, m), 4.70 (2H, s), 6.86 (5H, m), 7.06~7.28 (9H, m)

MS (TSP) ; m/z 555 (MH^+)

実施例 35 1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-3-メチル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

参考例 2 で得られた 1- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと参考例 3 と同様の方法で得られた 4- (1, 3-ジヒドロ-3-メチル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 54%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.20 (3H, br-s), 1.78 (2H, m), 2.30~2.60 (4H, m), 2.84 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.14 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.24 (2H, br-s), 3.41 (3H, s), 3.50 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.39 (1H, m), 6.85~7.30 (12H, m)

MS (TSP) ; m/z 541 (MH^+)

実施例 36 8-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-3-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 3 と同様の方法で得られた 3-メチル-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 31%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.64 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 2.70 (2H, m), 2.85~3.10 (9H, m), 3.22 (2H, br-s), 3.48 (2H, br-s), 3.99 (2H, s), 4.15 (2H, m), 4.67 (2H, s), 6.80~6.95 (5H, m), 7.09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15~7.30 (7H, m)

MS (TSP) ; m/z 555 (MH^+)

実施例 37 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン-3-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと Chem. Pharm. Bull., 1983, 31, 3186 に準拠して合成された 4-(2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン-3-イル)ピペリジン・塩酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 35%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.11 (3H, br-s), 1.23 (3H, br-s), 1.68 (3H, m), 1.77 (1H, m), 2.11 (3H, m), 2.74 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.94 (1H, d,

$J=12\text{ Hz}$), 3.04 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.26 (2H, br-s), 3.38 (1H, d, $J=5\text{ Hz}$), 3.54 (2H, br-s), 3.95 (2H, s), 4.05 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 6.85 (4H, m), 6.98 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.07 (1H, d, $J=7\text{ Hz}$), 7.15~7.26 (7H, m)

MS (FAB); m/z 526 (MH^+)

実施例38 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)ピペリジン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例4で得られた4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-1-イル)ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率25%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.11 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.74 (2H, m), 1.81~1.92 (4H, m), 2.27 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.72 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 2.81 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.11 (2H, m), 3.20 (2H, t, $J=7\text{ Hz}$), 3.28 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 3.61 (1H, m), 4.00 (2H, s), 4.10 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 6.55 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 6.94 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.04 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.24 (6H, m)

MS (FAB); m/z 526 (MH^+)

実施例 39 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと特開平 11-189585 号に準拠して合成された 4-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)ピペリジン・塩酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 39%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.11 (3H, br-s), 1.22 (3H, br-s), 1.39 (2H, m), 1.58 (5H, m), 1.78 (1H, m), 1.92 (1H, m), 2.05 (2H, m), 2.26 (1H, m), 2.76 (4H, m), 3.01 (2H, m), 3.36 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 4.01 (2H, s), 4.24 (2H, m), 6.98 (2H, m), 7.37 (10H, m)

MS (FAB) ; m/z 525 (MH^+)

実施例 40 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 5 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 94%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.15 (3H, br-s), 1.23 (3H, br-s), 1.77 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.27 (2H, t, $J=12\text{Hz}$), 2.47 (2H, q, $J=12\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.09 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.32 (2H, br-s), 3.55 (2H, br-s), 4.16 (2H, t, $J=5\text{Hz}$),

4. 34 (1H, m), 6. 90~7. 10 (4H, m), 7. 25~7. 55 (6H, m), 7. 60 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 9. 44 (1H, s) MS (ESI); m/z 513 (MH^+)

実施例 41 8-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン

参考例 5 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 65%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1. 13 (3H, br-s), 1. 23 (3H, br-s), 1. 67 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$), 2. 74 (2H, dt, $J=5\text{ Hz}, 12\text{ Hz}$), 2. 90~3. 10 (6H, m), 3. 31 (2H, br-s), 3. 54 (2H, br-s), 4. 21 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4. 71 (2H, s), 6. 80~6. 95 (3H, m), 7. 00~7. 10 (2H, m), 7. 20~7. 40 (7H, m), 7. 59 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (ESI); m/z 527 (MH^+)

実施例 42 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(インダン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと特開平 11-189585 号に記載の方法で同様に合成された 4-(インダン-1-イル)ピペリジン・塩酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 49%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.11 (3H, br-s), 1.22 (3H, br-s), 1.32~1.56 (2H, m), 1.67 (4H, m), 1.94 (1H, m), 2.00~2.12 (2H, m), 2.76 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.80~2.94 (2H, m), 2.96~3.12 (3H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.53 (2H, br-s), 3.96 (2H, s), 4.09 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.86 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.12~7.27 (9H, m)
 MS (FAB) ; m/z 511 (MH^+)

実施例43 1-[2-[3-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例5と同様の方法で得られた1-[3-(4-ジエチルカルバモイルフェニル)フェノキシ]アセトアルデヒドと4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率82%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.16 (3H, br-s), 1.26 (3H, br-s), 1.84 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.38 (2H, t, $J=12\text{Hz}$), 2.53 (2H, q, $J=12\text{Hz}$), 2.93 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.21 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.32 (2H, br-s), 3.57 (2H, br-s), 4.22 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.41 (1H, m), 6.90~7.50 (10H, m), 7.61 (2H, d, $J=8\text{Hz}$), 9.92 (1H, s)
 MS (ESI) ; m/z 513 (MH^+)

実施例 4 4 8 - [2 - [3 - (4 - ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ] エチル] - 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 , 5] デカン - 4 - オン

参考例 5 と同様の方法で得られた 1 - [3 - (4 - ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ] アセトアルデヒドと 1 - フェニル - 1 , 3 , 8 - トリアザスピロ [4 , 5] デカン - 4 - オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 4 4 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (p p m) 1 . 1 6 (3 H , b r - s) , 1 . 2 6 (3 H , b r - s) , 1 . 7 4 (2 H , d , J = 1 4 \text{ Hz }) , 2 . 7 0 (2 H , m) , 2 . 8 5 \sim 3 . 1 0 (6 H , m) , 3 . 3 2 (2 H , b r - s) , 3 . 5 6 (2 H , b r - s) , 4 . 2 1 (2 H , t , J = 5 \text{ Hz }) , 4 . 7 3 (2 H , s) , 6 . 8 0 \sim 7 . 0 0 (4 H , m) , 7 . 1 0 \sim 7 . 2 0 (2 H , m) , 7 . 2 5 \sim 7 . 4 5 (6 H , m) , 7 . 6 1 (2 H , d , J = 8 \text{ Hz })

MS (E S I) ; m/z 5 2 7 (MH^+)

実施例 4 5 1 - [2 - [3 - (3 - ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ] エチル] - 4 - (1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン - 1 - イル) ピペリジン

参考例 5 と同様の方法で得られた 1 - [3 - (3 - ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ] アセトアルデヒドと 4 - (1 , 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン - 1 - イル) ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 7 0 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (p p m) 1 . 1 2 (3 H , b r - s) , 1 . 2 7 (3 H , b r - s) , 1 . 8 4 (2 H , d , J = 1 2 \text{ Hz }) , 2 . 3 7 (2 H , t , J = 1 2 \text{ Hz }) , 2 . 5 3 (2 H , q , J = 1 2 \text{ Hz }) , 2 . 9 2 (2 H , t , J = 5 \text{ Hz }) , 3 . 2 0 (2 H , d , J = 1 2 \text{ Hz }) , 3 . 3 0 (2 H , b r - s) , 3 . 5 6 (2 H , b r - s) , 4 . 2 1 (2 H , t , J = 5 \text{ Hz }) ,

4. 41 (1H, m), 6. 90~7. 50 (10H, m), 7. 65~7. 75 (2H, m), 10. 01 (1H, s)

MS (ESI); m/z 513 (MH⁺)

実施例46 8-[2-[3-(3-ジエチルカルバモイルフェニル)フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン

参考例5と同様の方法で得られた1-[3-(3-ジエチルカルバモイルフェニル)フェノキシ]アセトアルデヒドと1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率66%。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1. 12 (3H, br-s), 1. 27 (3H, br-s), 1. 74 (2H, d, J=14Hz), 2. 70 (2H, m), 2. 85~3. 10 (6H, m), 3. 29 (2H, br-s), 3. 56 (2H, br-s), 4. 20 (2H, t, J=5Hz), 4. 72 (2H, s), 6. 80~7. 00 (4H, m), 7. 10~7. 20 (3H, m), 7. 25~7. 50 (5H, m), 7. 65~7. 75 (2H, m)

MS (ESI); m/z 527 (MH⁺)

実施例47 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例6で得られた4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率60%。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1. 09 (3H, br-s), 1. 21 (3H, br-s), 2. 15 (4H, m), 2. 34 (2H, m), 2.

8.6 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.16 (2H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 4.01 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.22 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.20~7.30 (8H, m), 7.46 (1H, m), 8.02 (1H, s)

MS (FAB); m/z 511 (MH^+)

実施例 48 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 6 と同様の方法で得られた 4-(1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン-2-オン-1-イル)ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 50%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.70 (2H, m), 2.29 (2H, m), 2.57 (2H, m), 2.66 (2H, m), 2.82 (4H, m), 3.11 (2H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.53 (2H, br-s), 3.99 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.33 (1H, m), 6.88 (2H, m), 7.00 (1H, m), 7.09 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.14~7.28 (8H, m)

MS (FAB); m/z 540 (MH^+)

実施例 49 4-アセチル-1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-フェニルピペリジン

参考例 2 で得られた 1- [2- (4- ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと 4- アセチル- 4- フェニルピペリジン・塩酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 71%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.19 (3H, br-s), 1.91 (3H, s), 2.05 (2H, m), 2.41 (4H, m), 2.74 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 2.80 (2H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 3.97 (2H, s), 4.02 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 6.84 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.88 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.09 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.16~7.37 (10H, m)

MS (FAB) ; m/z 513 (MH^+)

実施例 50 1- [2- [2- (3- ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ] エチル] -4- (1, 3- ジヒドロ- 2H- ベンズイミダゾール- 2- オン- 1- イル) ピペリジン

参考例 5 と同様の方法で得られた 1- [2- (3- ジエチルカルバモイルフェニル) フェノキシ] アセトアルデヒドと 4- (1, 3- ジヒドロ- 2H- ベンズイミダゾール- 2- オン- 1- イル) ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 48%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.13 (3H, br-s), 1.23 (3H, br-s), 1.75 (2H, m), 2.24 (2H, t, $J=12\text{ Hz}$), 2.44 (2H, q, $J=12\text{ Hz}$), 2.79 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.05 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.32 (2H, br-s), 3.55 (2H, br-s), 4.14 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.33 (1H, m), 6.95~7.15 (4H, m), 7.20~7.45 (6H, m), 7.53 (1H, s), 7.64 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 9.67 (1H, s)

MS (FAB) ; m/z 513 (MH^+)

実施例 5 1 8-[2-[2-(3-ジエチルカルバモイルフェニル)フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オン

参考例 5 と同様の方法で得られた 1-[2-(3-ジエチルカルバモイルフェニル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ[4, 5]デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 62%。

1H -NMR ($CDCl_3$) ; δ (ppm) 1.12 (3H, br-s), 1.26 (3H, br-s), 1.67 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.75~3.00 (6H, m), 3.32 (2H, br-s), 3.54 (2H, br-s), 4.12 (2H, t, $J=5$ Hz), 4.72 (2H, s), 6.80~6.95 (3H, m), 7.00~7.10 (2H, m), 7.20~7.40 (7H, m), 7.50 (1H, s), 7.67 (1H, d, $J=8$ Hz)

MS (FAB) ; m/z 527 (MH^+)

実施例 5 2 1-[1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシメチル]エチル]-4-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 1 と類似の方法で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシメチル]-1-メタンスルホニルオキシエタンと 4-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例 2 と類似の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 48%。

1H -NMR ($CDCl_3$) ; δ (ppm) 1.00~1.30 (9H, m), 1.70~1.85 (2H, m), 2.30~2.65 (4H, m), 3.00~3.15 (3H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.49 (2H, br

—s), 3.90 (1H, dd, $J=12\text{ Hz}$, 7 Hz), 4.02 (2H, s), 4.09 (1H, dd, $J=12\text{ Hz}$, 5 Hz), 4.34 (1H, m), 6.85~6.95 (2H, m), 7.00~7.15 (4H, m), 7.20~7.35 (6H, m), 9.34 (1H, s)

MS (APCI); m/z 541 (MH^+)

実施例53 4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)-1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]ピペリジン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例6と同様の方法で得られた4-(1H-ベンゾトリアゾール-1-イル)ピペリジンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率76%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.20 (3H, br-s), 2.15 (2H, m), 2.36~2.54 (4H, m), 2.87 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.18 (2H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 4.01 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.71 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.20~7.29 (5H, m), 7.36 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.46 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.63 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.06 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (FAB); m/z 512 (MH^+)

実施例54 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(2,3-ジヒドロ-1H-インドール-1-イル)ピペリジン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例4と同様の方法で得られた4-(2,3-ジヒ

ドロ-1H-インドール-1-イル) ピペリジンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率47%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.11 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.83 (4H, m), 2.36 (2H, m), 2.94 (4H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.36 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.51 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.12 (2H, m), 4.18 (1H, m), 6.46 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.61 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 6.87 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.93 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.04 (2H, m), 7.12 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.18~7.28 (5H, m)

MS (TSP) ; m/z 512 (MH^+)

実施例55 8-[1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシメチル]エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例1と類似の方法で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシメチル]-1-メタンスルホニルオキシエタンと1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンより、実施例2と類似の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率12%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.00~1.30 (9H, m), 1.67 (2H, d, $J=14\text{ Hz}$), 2.63 (2H, m), 2.79 (2H, m), 3.05~3.30 (5H, m), 3.50 (2H, br-s), 3.80~4.15 (4H, m), 4.71 (2H, s), 6.70~7.00 (6H, m), 7.05~7.30 (8H, m)

MS (TSP) ; m/z 555 (MH^+)

実施例 56 4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-1-[1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシメチル]エチル]ピペリジン

参考例 1 と類似の方法で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシメチル]-1-メタンスルホニルオキシエタンと 4-(1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例 2 と類似の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 27%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.00~1.30 (9H, m), 2.14 (4H, m), 2.55 (2H, m), 3.07 (3H, m), 3.23 (2H, br-s), 3.50 (2H, br-s), 3.85~4.25 (5H, m), 6.85~6.95 (2H, m), 7.10~7.35 (8H, m), 7.44 (1H, m), 7.80 (1H, m), 8.01 (1H, s)

MS (ESI) ; m/z 525 (MH^+)

実施例 57 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと W098/42710 に準拠して合成された 4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソチアゾール-3-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 12%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 2.01 (2H, m), 2.11 (2H, m), 2.33 (2H, m), 2.77 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.14 (2H, m), 3.20 (1H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.14 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.89

(2H, m), 7.09~7.29 (7H, m), 7.57 (1H, m), 7.96 (1H, m)

MS (TSP); m/z 546 (MH^+)

実施例 58 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと EP428437 に準拠して合成された 4-(6-フルオロ-1,2-ベンズイソオキサゾール-3-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 31%。

1H -NMR ($CDCl_3$); δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 2.06 (4H, m), 2.34 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=5Hz$), 3.08 (1H, m), 3.14 (2H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J=5Hz$), 6.90 (2H, m), 7.04~7.13 (2H, m), 7.19~7.29 (6H, m), 7.71 (1H, m)

MS (TSP); m/z 530 (MH^+)

実施例 59 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1H-インドール-3-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと J. Org. Chem., 1975, 40, 2525 及び Helv. Chim. Acta, 1968, 51, 260 に準拠して合成された 4-(1H-インドール-3-イル)ピペリジン・塩酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 30%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.08 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.85 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.34 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.13 (2H, m), 3.24 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 4.01 (2H, s), 4.10 (1H, m), 4.16 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.89 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.93 (1H, m), 7.07~7.29 (9H, m), 7.35 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.64 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 8.14 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 510 (MH^+)

実施例60 1' - [2 - [2 - (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 2, 3-ジヒドロスピロ [1H-インデン-1, 4' -ピペリジン]

参考例2で得られた1 - [2 - (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと J. Med. Chem., 1992, 35, 2033 に準拠して合成された2, 3-ジヒドロスピロ [1H-インデン-1, 4' -ピペリジン] より、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率49%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.20 (3H, br-s), 1.55 (2H, m), 1.95 (2H, m), 2.02 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.35 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.90 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 2.98 (2H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.16 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.90 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.16~7.28 (10H, m)

MS (TSP) ; m/z 497 (MH^+)

実施例 6 1 (R) - 1 - [1 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシメチル] エチル] - 4 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン - 1 - イル) ピペリジン

参考例 1 と類似の方法で得られた (S) - 1 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシメチル] - 1 - メタンスルホニルオキシエタンと 4 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン - 1 - イル) ピペリジンより、実施例 2 と類似の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 68 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.00 ~ 1.30 (9H, m), 1.80 ~ 1.90 (2H, m), 2.30 ~ 2.65 (4H, m), 3.00 ~ 3.15 (3H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.49 (2H, br-s), 3.90 (1H, dd, $J=12\text{ Hz}, 7\text{ Hz}$), 4.02 (2H, s), 4.09 (1H, dd, $J=12\text{ Hz}, 5\text{ Hz}$), 4.34 (1H, m), 6.85 ~ 6.95 (2H, m), 7.00 ~ 7.15 (4H, m), 7.20 ~ 7.35 (6H, m), 9.78 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 541 (MH^+)

$[\alpha]_D^{22} + 3.3^\circ$ (c 1.02, CH_2Cl_2)

実施例 6 2 (S) - 1 - [1 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシメチル] エチル] - 4 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン - 1 - イル) ピペリジン

参考例 1 と類似の方法で得られた (R) - 1 - ブロモ - 1 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシメチル] エタンと 4 - (1, 3 - ジヒドロ - 2 H - ベンズイミダゾール - 2 - オン - 1 - イル) ピペリジンより、実施例 2 と類似の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 69 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.00 ~ 1.30 (9H, m), 1.80 ~ 1.90 (2H, m), 2.30 ~ 2.65 (4H, m), 3.00 ~ 3.15 (3H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.49 (2H, br

—s), 3.90 (1H, dd, J=12Hz, 7Hz), 4.02 (2H, s), 4.09 (1H, dd, J=12Hz, 5Hz), 4.34 (1H, m), 6.85~6.95 (2H, m), 7.00~7.15 (4H, m), 7.20~7.35 (6H, m), 9.74 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 541 (MH⁺)

実施例63 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例7で得られた4-(1,2,3,4-テトラヒドロキナゾリン-2-オン-1-イル)ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率26%。

¹H-NMR (CDCl₃) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.78 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.74 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=5Hz), 3.13 (2H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 3.99 (2H, s), 4.09 (1H, m), 4.13 (2H, t, J=5Hz), 4.27 (2H, s), 5.13 (1H, m), 6.89 (2H, m), 6.98 (1H, t, J=8Hz), 7.08 (2H, m), 7.14 (1H, d, J=8Hz), 7.19~7.29 (6H, m)

MS (TSP) ; m/z 541 (MH⁺)

実施例64 1'-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-2,3-ジヒドロスピロ[イソキノリン-4(1H), 4'-ピペリジン]-1-オン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドとW094/13696に準拠して合成された2,3-ジヒドロスピロ[イソキノリン-4(1H),4'-ピペリジン]-1-オンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率74%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.22 (3H, br-s), 1.78 (2H, m), 2.07 (2H, m), 2.25 (2H, m), 2.79 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.87 (2H, m), 3.24 (2H, br-s), 3.49 (2H, s), 3.54 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.11 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.71 (1H, s), 6.86 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.91 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.14 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.20 (3H, m), 7.27 (2H, m), 7.35 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.43 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.51 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 8.09 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS (TSP) ; m/z 526 (MH^+)

実施例65 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]スピロ[ピペリジン-4,4'-(1'H)-キノリン]-2'-(3'H)-オン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドとW094/13696に準拠して合成されたスピロ[ピペリジン-4,4'-(1'H)-キノリン]-2'-(3'H)-オンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率51%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.70 (2H, m), 2.06 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.69 (2H, s), 2.88 (4H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 3.99 (2H, s), 4.

1.2 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.89 (2H, m), 7.08 (2H, m), 7.18~7.28 (7H, m), 7.37 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (TSP); m/z 526 (MH^+)

実施例 66 1'-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]スピロ[1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-3(2H)-オン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと W094/13696 に準拠して合成されたスピロ[1H-インデン-1, 4'-ピペリジン]-3(2H)-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 50%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.52 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.59 (2H, s), 2.86 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.07 (2H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.50 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 6.90 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.19~7.28 (5H, m), 7.40 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.55 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.64 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.73 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (TSP); m/z 511 (MH^+)

実施例 67 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(3,3-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 6 と同様の方法により得られた 4-(3,3-

ジメチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インドール-2-オン-1-イル) ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率78%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.22 (3H, br-s), 1.35 (6H, s), 1.69 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.83 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.12 (2H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.33 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.03 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.18~7.28 (8H, m)

MS (TSP) ; m/z 554 (MH^+)

実施例68 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-フェニルピペリジン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例8で得られた4-フェニルピペリジン・塩酸塩より、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率58%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.82 (4H, m), 2.24 (2H, m), 2.50 (1H, m), 2.83 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.11 (2H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.84~6.96 (3H, m), 7.10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.16~7.32 (9H, m)

MS (TSP) ; m/z 471 (MH^+)

実施例69 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1H-インドール-1-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1- [2- (4- ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと Syn. Commun., 1988, 18, 265 に準拠して合成された 4- (1H-インドール-1-イル) ピペリジン・塩酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 76%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.20 (3H, br-s), 2.08 (4H, m), 2.36 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.16 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.23 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.13 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.25 (1H, m), 6.51 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$), 6.80~7.00 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.15~7.30 (7H, m), 7.38 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.62 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (TSP) ; m/z 510 (MH^+)

実施例 70 1'- [2- [2- (4- ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] スピロ [3H-インドール-3, 4'-ピペリジン] -2 (1H) -オン

参考例 2 で得られた 1- [2- (4- ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと参考例 9 で得られたスピロ [3H-インドール-3, 4'-ピペリジン] -2 (1H) -オン・塩酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 50%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.20 (3H, br-s), 1.94 (4H, m), 2.85 (2H, m), 2.96 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.08 (2H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.50 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.18 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 6.80~6.90 (3H, m), 7.00~7.15

(2 H, m) , 7. 1 5 ~ 7. 3 0 (6 H, m) , 7. 3 5 (1 H, d, J = 8 H z) , 7. 7 7 (1 H, b r - s)

MS (T S P) ; m / z 5 1 2 (M H ⁺)

実施例 7 1 1' - [2 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] スピロ [1 H - インデン - 1 , 4' - ピペリジン]

参考例 2 で得られた 1 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと J. Med. Chem. , 1992, 35, 2033 に準拠して合成されたスピロ [1 H - インデン - 1 , 4' - ピペリジン] より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 5 9 %。

¹H - NMR (C D C l ₃) ; δ (p p m) 1. 0 9 (3 H, b r - s) , 1. 2 0 (3 H, b r - s) , 1. 3 5 (2 H, d, J = 1 2 H z) , 2. 2 0 (2 H, t d, J = 1 2 H z, 3 H z) , 2. 5 2 (2 H, t, J = 1 2 H z) , 2. 9 2 (2 H, t, J = 5 H z) , 3. 0 9 (2 H, d, J = 1 2 H z) , 3. 2 3 (2 H, b r - s) , 3. 5 0 (2 H, b r - s) , 4. 0 0 (2 H, s) , 4. 1 8 (2 H, t, J = 5 H z) , 6. 7 5 (1 H, d, J = 6 H z) , 6. 8 0 ~ 6. 9 5 (3 H, m) , 7. 0 5 ~ 7. 4 0 (1 0 H, m)

MS (T S P) ; m / z 4 9 5 (M H ⁺)

実施例 7 2 1 - [2 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] - 4 - (2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) ピペリジン

参考例 2 で得られた 1 - [2 - (4 - ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと参考例 6 と同様の方法で得られた 4 - (2 - メチル - 1 H - ベンズイミダゾール - 1 - イル) ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 2 8 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.08 (3H, br-s), 1.20 (3H, br-s), 1.84 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.65 (3H, s), 2.75 (2H, m), 2.86 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.17 (2H, m), 3.24 (2H, br-s), 3.50 (2H, br-s), 4.01 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.18 (1H, m), 6.91 (2H, m), 7.11~7.27 (8H, m), 7.58 (1H, m), 7.68 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 525 (MH^+)

実施例73 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジーン-3-オン-4-イル)ピペリジン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例10で得られた4-(3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンズオキサジーン-3-オン-4-イル)ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率66%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.74 (2H, m), 2.28 (2H, m), 2.65 (2H, m), 2.82 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.12 (2H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.53 (2H, br-s), 3.99 (2H, s), 4.11 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.37 (1H, m), 4.50 (2H, s), 6.88 (2H, m), 7.00 (2H, s), 7.10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.17~7.28 (7H, m)

MS (FAB) ; m/z 542 (MH^+)

実施例74 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1H-イミダゾール-1-イル)ピペリジン

参考例 1 と同様の方法で得られた 1-ブロモ-2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エタンと参考例 6 と同様の方法で得られた 4-(1H-イミダゾール-1-イル) ピペリジン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例 2 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 53%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.22 (3H, br-s), 1.99 (4H, m), 2.11 (2H, m), 2.82 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.05 (2H, m), 3.28 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 3.92 (1H, m), 3.99 (2H, s), 4.09 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 6.86 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.91 (2H, t, $J=8\text{ Hz}$), 6.99 (1H, s), 7.05 (1H, s), 7.11 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.24 (4H, m), 7.57 (1H, s)

MS (EI) ; m/z 554 (M^+)

実施例 75 1-[1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシメチル] プロピル]-4-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

参考例 1 と類似の方法で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシメチル]-1-メタンスルホニルオキシプロパンと 4-(1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジンより、実施例 2 と類似の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 32%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 0.98 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.10 (3H, br-s), 1.18 (3H, br-s), 1.58 (2H, m), 1.85 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$), 2.30~2.60 (3H, m), 2.80 (2H, m), 3.03 (2H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.50 (2H, br-s), 3.90~4.15 (4H, m), 4.32 (1

H, m), 6.91 (2H, m), 7.00~7.15 (4H, m), 7.20~7.35 (6H, m), 9.92 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 555 (MH⁺)

実施例 76 8-[1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシメチル]プロピル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例 1 と類似の方法で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシメチル]-1-メタンスルホニルオキシプロパンと 1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンより、実施例 2 と類似の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 19%。

¹H-NMR (CDCl₃) ; δ (ppm) 0.98 (3H, t, J=7Hz), 1.10 (3H, br-s), 1.19 (3H, br-s), 1.50~1.75 (4H, m), 2.50~2.90 (6H, m), 3.00~3.10 (1H, m), 3.20~3.40 (4H, m), 3.50 (2H, br-s), 3.96 (1H, m), 4.02 (2H, s), 4.10 (1H, m), 6.80~6.95 (5H, m), 7.08 (1H, d, J=8Hz), 7.15~7.30 (8H, m)

MS (TSP) ; m/z 569 (MH⁺)

実施例 77 1'-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]スピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-3-オン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと J. Org. Chem., 1976, 41, 2628 に準拠して合成されたスピロ[イソベンゾフラン-1(3H),4'-ピペリジン]-3-オン・塩酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 44%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.20 (3H, br-s), 1.72 (2H, m), 2.23 (2H, m), 2.71 (2H, m), 2.91 (2H, m), 3.02 (2H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.14 (2H, m), 6.89 (2H, m), 7.11 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.19~7.28 (5H, m), 7.41 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.53 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.67 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.88 (1H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS (FAB) ; m/z 513 (MH^+)

実施例78 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピペリジン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドとJ. Org. Chem., 1975, 40, 2525及びHelv. Chim. Acta, 1968, 51, 260と同様の方法で得られた4-(6-フルオロ-1H-インドール-3-イル)ピペリジン・塩酸塩より、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率44%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.81 (2H, m), 2.02 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.85 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.10 (2H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 4.01 (2H, s), 4.10 (1H, m), 4.14 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.86 (4H, m), 7.01 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.22 (6H, m), 7.53 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 528 (MH^+)

実施例 79 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)-4-メトキシフェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)-4-メトキシフェノキシ]アセトアルデヒドと 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 80%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.20 (3H, br-s), 1.81 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.33 (2H, t, $J=12\text{Hz}$), 2.49 (2H, q, $J=12\text{Hz}$), 2.82 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.15 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.24 (2H, br-s), 3.50 (2H, br-s), 3.74 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.08 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.38 (1H, m), 6.65~6.80 (2H, m), 6.83 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.00~7.15 (3H, m), 7.20~7.35 (5H, m), 9.84 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 557 (MH^+)

実施例 80 8-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)-4-メトキシフェノキシ]エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)-4-メトキシフェノキシ]アセトアルデヒドと 1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 67%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.70 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.67 (2

H, m), 2.80~3.05 (6H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.49 (2H, br-s), 3.73 (3H, s), 3.98 (2H, s), 4.08 (2H, t, J=5Hz), 4.72 (2H, s), 6.65~6.75 (2H, m), 6.80~6.95 (4H, m), 7.01 (1H, s), 7.20~7.30 (6H, m)

MS (TSP) ; m/z 571 (MH⁺)

実施例 81 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-7-メチル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 11 で得られた 4-(1,3-ジヒドロ-7-メチル-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン・臭化水素酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 15%。

¹H-NMR (CDCl₃) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.20 (3H, br-s), 1.78 (2H, m), 2.24 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.88 (4H, m), 3.16 (2H, m), 3.26 (2H, br-s), 3.51 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.14 (2H, m), 4.38 (1H, m), 6.80 (1H, m), 6.90 (5H, m), 7.09 (1H, d, J=8Hz), 7.19~7.29 (4H, m), 9.86 (1H, s)

MS (EI) ; m/z 540 (M⁺)

実施例 82 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(5-フルオロ-1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと参考例 11 と同様の方法で得られた 4- (5-フルオロ-1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン・臭化水素酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 18%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.09 (3H, br-s), 1.20 (3H, br-s), 1.80 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.42 (2H, m), 2.84 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.14 (2H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.52 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.34 (1H, m), 6.76 (1H, m), 6.83 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.10 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.14~7.24 (6H, m), 9.82 (1H, s)
 MS (FAB) ; m/z 545 (MH^+)

実施例 83 1'- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -2, 3-ジヒドロ-5-メチルスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4'-ピペリジン] -1-オン

参考例 2 で得られた 1- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと参考例 12 で得られた 2, 3-ジヒドロ-5-メチルスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4'-ピペリジン] -1-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 56%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.23 (3H, br-s), 1.69 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 2.25 (2H, t, $J=14\text{Hz}$), 2.56 (2H, m), 2.63 (3H, s), 2.75 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.85 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 3.25 (2H, br-s), 3.50 (4H, m), 3.99 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.64 (1H, s), 6.85~6.95 (2

H, m), 7.12 (1H, d, J=8Hz), 7.15~7.30 (7H, m), 8.02 (1H, d, J=8Hz)

MS (FAB); m/z 540 (MH⁺)

実施例84 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例6と同様の方法で得られた4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率12%。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.06 (3H, br-s), 1.15 (3H, br-s), 1.76 (2H, m), 2.18 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.89 (2H, m), 3.01 (2H, m), 3.20 (2H, br-s), 3.45 (2H, br-s), 4.03 (2H, s), 4.15 (2H, m), 4.48 (1H, m), 4.91 (2H, s), 6.89 (1H, m), 6.95 (1H, m), 7.19~7.26 (8H, m), 7.62 (1H, m), 7.71 (1H, m)

MS (TSP); m/z 541 (MH⁺)

実施例85 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]ピペリジン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例6と同様の方法で得られた4-[2-(2-ヒドロキシエチル)-1H-ベンズイミダゾール-1-イル]ピペリジン・トリフ

ルオロ酢酸塩より、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 25%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.00 (3H, br-s), 1.15 (3H, br-s), 1.84 (2H, m), 2.40 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.90 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.16 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 3.21 (4H, m), 3.44 (2H, br-s), 3.96 (2H, t, $J=7\text{Hz}$), 4.06 (2H, s), 4.19 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.50 (1H, m), 6.92 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.00 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15~7.26 (8H, m), 7.56 (1H, m), 7.78 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 555 (MH^+)

実施例 86 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-7-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 13 で得られた 4-(2-ヒドロキシメチル-7-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 44%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.06 (3H, br-s), 1.16 (3H, br-s), 1.73 (2H, m), 2.17 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.62 (3H, s), 2.86 (2H, m), 2.99 (2H, m), 3.20 (2H, br-s), 3.46 (2H, br-s), 4.03 (2H, s), 4.13 (2H, m), 4.45 (1H, m), 4.94 (2H, s), 6.89 (1H, m), 6.94 (1H, m), 7.01 (1H, m), 7.07~7.26 (7H, m), 7.44 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 555 (MH^+)

実施例 87 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 13 と同様の方法で得られた 4-(2-ヒドロキシメチル-7-メトキシ-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 39%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.07 (3H, br-s), 1.17 (3H, br-s), 1.24 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.05 (2H, m), 3.21 (2H, br-s), 3.48 (2H, br-s), 3.95 (3H, s), 4.02 (2H, s), 4.12 (2H, m), 4.45 (1H, m), 4.90 (2H, s), 6.71 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.12~7.34 (8H, m)

MS (TSP) ; m/z 571 (MH^+)

実施例 88 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)-3-メチルピペリジン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと W098/54168 及び US5756508 に準拠して合成された 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)-3-メチルピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 10%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.00~1.40 (9H, m), 1.79 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.20~2.40 (2H, m), 2.

5.4 (1H, d, $J=12\text{ Hz}$), 2.75~2.90 (3H, m), 3.05 (1H, m), 3.10~3.35 (3H, m), 3.48 (2H, br-s), 4.00 (2H, s), 4.10 (2H, d, $J=5\text{ Hz}$), 4.39 (1H, dt, $J=12\text{ Hz}$, 3 Hz), 6.85~6.95 (2H, m), 7.00~7.15 (4H, m), 7.15~7.30 (6H, m), 9.95 (1H, s)

MS (TSP); m/z 541 (MH^+)

実施例 89 1-[2-[2-(4-ジエチルアミノスルホニルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(4-ジエチルアミノスルホニルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 6 と同様の方法で得られた 4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 57%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 1.08 (6H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.85 (2H, m), 2.26 (2H, m), 2.53 (2H, m), 2.81 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.08 (2H, m), 3.17 (4H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4.05 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.40 (1H, m), 4.90 (2H, s), 6.90 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.94 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.20~7.27 (3H, m), 7.31 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.61 (1H, m), 7.67 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.70 (1H, m)

MS (TSP); m/z 577 (MH^+)

実施例 90 1-[2-[2-(4-ジエチルアミノスルホニルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(4-ジエチルアミノスルホニルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 48%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.09 (6H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.80 (2H, m), 2.31 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.81 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.19 (4H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4.04 (2H, s), 4.13 (2H, m), 4.36 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.05 (2H, m), 7.09 (2H, m), 7.23 (2H, m), 7.32 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.69 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 9.87 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 563 (MH^+)

実施例 91 8-[2-[2-(4-ジエチルアミノスルホニルベンジル)フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(4-ジエチルアミノスルホニルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 44%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.11 (6H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.66 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.59 (2H, m), 2.82~2.94 (4H, m), 3.18 (4H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4.03 (2H, s), 4.12 (2H, m), 4.72 (2H, s), 6.83~6.93

(5H, m), 7.11 (1H, d, J=8Hz), 7.24 (4H, m), 7.30 (2H, d, J=8Hz), 7.66 (2H, d, J=8Hz)

MS (TSP); m/z 577 (MH⁺)

実施例 92 1-[2-[2-(3-ジエチルアミノスルホニルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(3-ジエチルアミノスルホニルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 6 と同様の方法で得られた 4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 25%。

¹H-NMR (CDCl₃); δ (ppm) 1.09 (6H, t, J=7Hz), 1.85 (2H, m), 2.27 (2H, m), 2.51 (2H, m), 2.85 (2H, t, J=5Hz), 3.05 (2H, m), 3.20 (4H, q, J=7Hz), 4.05 (2H, s), 4.12 (2H, t, J=5Hz), 4.38 (1H, m), 4.91 (2H, s), 6.88 (1H, d, J=8Hz), 6.94 (1H, t, J=8Hz), 7.15 (1H, d, J=8Hz), 7.23 (3H, m), 7.35 (2H, m), 7.60 (2H, m), 7.70 (2H, s)

MS (TSP); m/z 577 (MH⁺)

実施例 93 1-[2-[2-(3-ジエチルアミノスルホニルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(3-ジエチルアミノスルホニルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベ

ンズイミダゾールー２－オンー１－イル) ピペリジンより、実施例１と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率３１％。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.08 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.83 (2H, m), 2.32 (2H, m), 2.48 (2H, m), 2.85 (2H, m), 3.12 (2H, m), 3.19 (4H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.04 (2H, s), 4.12 (2H, m), 4.36 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.04 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.21 (2H, m), 7.38 (2H, m), 7.60 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.68 (1H, s), 9.95 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 563 (MH^+)

実施例９４ ８－〔２－〔２－（３－ジエチルアミノスルホニルベンジル）フェノキシ〕エチル〕－１－フェニルー１，３，８－トリアザスピロ〔４，５〕デカン－４－オン

参考例２と同様の方法で得られた１－〔２－（３－ジエチルアミノスルホニルベンジル）フェノキシ〕アセトアルデヒドと１－フェニルー１，３，８－トリアザスピロ〔４，５〕デカン－４－オンより、実施例１と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率３３％。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.06 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.71 (2H, m), 2.64 (2H, m), 2.86 (4H, m), 2.96 (2H, m), 3.18 (4H, q, $J=7\text{Hz}$), 4.04 (2H, s), 4.12 (2H, m), 4.73 (2H, s), 6.84~6.92 (6H, m), 7.08 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.19~7.28 (3H, m), 7.34 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.40 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.59 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.67 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 577 (MH^+)

実施例 9 5 1- [2- [2- [(5-ジエチルカルバモイルフラン-2-イル) メチル] フェノキシ] エチル] -4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1- [2- [(5-ジエチルカルバモイルフラン-2-イル) メチル] フェノキシ] アセトアルデヒドと 4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 55%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.16 (6H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.81 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$), 2.35 (2H, t, $J=12\text{ Hz}$), 2.50 (2H, q, $J=12\text{ Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.15 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.47 (4H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4.03 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.38 (1H, m), 6.10 (1H, d, $J=3\text{ Hz}$), 6.85~6.95 (3H, m), 7.00~7.30 (6H, m), 10.00 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 517 (MH^+)

実施例 9 6 8- [2- [2- [(5-ジエチルカルバモイルフラン-2-イル) メチル] フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1- [2- [(5-ジエチルカルバモイルフラン-2-イル) メチル] フェノキシ] アセトアルデヒドと 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 48%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.16 (6H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.72 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$), 2.67 (2H, m), 2.80~3.10 (6H, m), 3.47 (4H, q, $J=7\text{ Hz}$), 4.02 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.73 (2H, s), 6.09 (1H,

d, $J = 3 \text{ Hz}$), 6.80~6.95 (6H, m), 7.10~7.30 (5H, m)

MS (TSP) ; m/z 531 (MH^+)

実施例 97 1-[2-[2-[(5-ジエチルカルバモイルフラン-2-イル)メチル]フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-[(5-ジエチルカルバモイルフラン-2-イル)メチル]フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 6 と同様の方法で得られた 4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 50%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.13 (6H, t, $J = 7 \text{ Hz}$), 1.87 (2H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 2.31 (2H, t, $J = 12 \text{ Hz}$), 2.53 (2H, q, $J = 12 \text{ Hz}$), 2.89 (2H, t, $J = 5 \text{ Hz}$), 3.11 (2H, d, $J = 12 \text{ Hz}$), 3.45 (4H, q, $J = 7 \text{ Hz}$), 4.02 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J = 5 \text{ Hz}$), 4.46 (1H, m), 4.89 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J = 3 \text{ Hz}$), 6.85~6.95 (3H, m), 7.15~7.30 (4H, m), 7.55~7.85 (2H, m)

MS (TSP) ; m/z 531 (MH^+)

実施例 98 1'-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-2,3-ジヒドロ-5-メトキシスピロ[イソキノリン-4(1H), 4'-ピペリジン]-1-オン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 12 と同様の方法で得られた 2,3-ジヒドロ

ー5ーメトキシスピロ [イソキノリンー4 (1H), 4'ーピペリジン]ー1ーオン・トリフルオロ酢酸塩より、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率53%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.22 (3H, br-s), 1.59 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.25 (2H, t, $J=12\text{Hz}$), 2.75~2.95 (6H, m), 3.24 (2H, br-s), 3.45~3.60 (4H, m), 3.84 (3H, s), 3.99 (2H, s), 4.15 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 6.48 (1H, br-s), 6.85~6.95 (2H, m), 7.02 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.13 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15~7.35 (6H, m), 7.78 (1H, m)

MS (FAB) ; m/z 556 (MH^+)

実施例99 1ー[2ー[2ー(4ージエチルアミノメチルベンジル)フェノキシ]エチル]ー4ー(2ーヒドロキシメチルー1Hーベンズイミダゾールー1ーイル)ピペリジン

実施例84で得られた1ー[2ー[2ー(4ージエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]ー4ー(2ーヒドロキシメチルー1Hーベンズイミダゾールー1ーイル)ピペリジン64mgをテトラヒドロフラン1.3mlに溶解し、Red-A1のトルエン溶液(65%)0.18mlを加え、室温にて2.5時間攪拌した。氷冷下、反応混合物を氷10gにゆっくり投入し反応を終了させた後、分液し、水層をジクロロメタン30mlで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した後、溶媒を減圧下にて留去し、分取用薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー(展開溶媒、ジクロロメタン:メタノール:アンモニア水=9:1:0.1)を用いて精製して表題の化合物を31mg得た。収率50%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 0.99 (6H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.75 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.28 (2H, t, $J=12\text{Hz}$), 2.40~2.60 (6H, m), 2.91 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.03 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.55 (2H, s), 4.00 (2H, s), 4.13 (2H, d, $J=5\text{Hz}$), 4.42 (1H, m), 4.90 (2H, s), 6.87 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.10~7.30 (8H, m), 7.60 (1H, m), 7.69 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 527 (MH^+)

実施例100 1-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-3-メチルピペリジン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例13と同様の方法で得られた4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)-3-メチルピペリジンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率13%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.07 (6H, m), 1.17 (3H, br-s), 1.80 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.24 (2H, t, $J=12\text{Hz}$), 2.42 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.70~3.00 (4H, m), 3.12 (1H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.23 (2H, br-s), 3.47 (2H, br-s), 3.95~4.15 (4H, m), 4.58 (1H, dt, $J=12\text{Hz}$, 5Hz), 4.86 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 4.92 (1H, d, $J=14\text{Hz}$), 6.88 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 6.92 (1H, t, $J=8\text{Hz}$), 7.10~7.30 (8H, m), 7.51 (1H, m), 7.67 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 555 (MH^+)

実施例 101 1-[2-[2-(3-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(3-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 6 と同様の方法で得られた 4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 55%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.03 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.80 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.22 (2H, t, $J=12\text{Hz}$), 2.48 (2H, q, $J=12\text{Hz}$), 2.87 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.00 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3.19 (2H, br-s), 3.50 (2H, br-s), 4.02 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.42 (1H, m), 4.89 (2H, s), 6.80~6.95 (2H, m), 7.10~7.30 (8H, m), 7.55~7.85 (2H, m)

MS (TSP) ; m/z 541 (MH^+)

実施例 102 1-[2-[2-(3-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-7-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-(3-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 13 で得られた 4-(2-ヒドロキシメチル-7-メチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 45%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.02 (3H, br-s), 1.22 (3H, br-s), 1.78 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 2.22 (2

H, t, $J=12\text{ Hz}$), 2.48 (2H, q, $J=12\text{ Hz}$), 2.62 (3H, s), 2.87 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.00 (2H, d, $J=12\text{ Hz}$), 3.17 (2H, br-s), 3.49 (2H, br-s), 4.02 (2H, s), 4.12 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.43 (1H, m), 4.93 (2H, s), 6.80~7.30 (10H, m), 7.45 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$)

MS (TSP); m/z 555 (MH^+)

実施例 103 1-[2-[2-(4-イソブチルオキシカルボニルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

参考例 14 で得られた 1-[2-(4-イソブチルオキシカルボニルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 6 と同様の方法で得られた 4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 40%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3); δ (ppm) 0.91 (6H, m), 1.83 (2H, m), 1.94 (1H, m), 2.29 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.83 (2H, m), 3.06 (2H, m), 3.99 (2H, m), 4.05 (2H, s), 4.12 (2H, m), 4.41 (1H, m), 4.86 (2H, s), 6.90 (2H, m), 7.20 (6H, m), 7.59 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.92 (2H, m)

MS (FAB); m/z 542 (MH^+)

実施例 104 1-[2-[2-(4-イソブチルオキシカルボニルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 14 で得られた 1- [2- (4-イソブチルオキシカルボニルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと 4- (1, 3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル) ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 43%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 0.96 (6H, m), 1.80 (2H, m), 2.05 (1H, m), 2.31 (2H, m), 2.47 (2H, m), 2.82 (2H, m), 3.10 (2H, m), 4.04 (4H, m), 4.12 (2H, m), 4.36 (1H, m), 6.90 (2H, m), 7.04 (2H, m), 7.10 (2H, m), 7.25 (4H, m), 7.95 (2H, m), 9.99 (1H, s)

MS (FAB) ; m/z 528 (MH^+)

実施例 105 8- [2- [2- (4-イソブチルオキシカルボニルベンジル) フェノキシ] エチル] -1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オン

参考例 14 で得られた 1- [2- (4-イソブチルオキシカルボニルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと 1-フェニル-1, 3, 8-トリアザスピロ [4, 5] デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 46%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 0.99 (6H, m), 1.69 (2H, m), 2.04 (1H, m), 2.64 (2H, m), 2.85 (4H, m), 2.94 (2H, m), 4.04 (4H, m), 4.12 (2H, m), 4.72 (2H, s), 6.89 (5H, m), 7.10 (1H, m), 7.26 (6H, m), 7.92 (2H, d, $J=8\text{Hz}$)

MS (TSP) ; m/z 542 (MH^+)

実施例 106 1-[2-[2-(4-カルボキシベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

実施例 103 で得られた 1-[2-[2-(4-イソブチルオキシカルボニルベンジル)フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン 49 mg をメタノール 0.5 ml に溶解し、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 0.18 ml を加え、50℃にて 2.5 時間攪拌した。1 N 塩酸水溶液 0.72 ml を加えた後、溶媒を減圧下にて留去し、LH-20 カラムクロマトグラフィー（溶出溶媒、ジクロロメタン：メタノール=1：1）を用いて精製して表題の化合物を塩酸塩として 48.3 mg 得た。収率 100%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 2.15 (2H, m), 2.95 (2H, m), 3.30 (2H, m), 3.56 (2H, m), 3.68 (2H, m), 4.11 (2H, s), 4.45 (2H, m), 4.88 (1H, m), 5.19 (2H, s), 6.89 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.04 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.18 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.24 (3H, m), 7.59 (2H, m), 7.78 (1H, m), 7.84 (2H, d, $J=8\text{ Hz}$), 8.29 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 486 (MH^+)

実施例 107 1-[2-[2-[trans-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-[trans-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]アセトアルデヒドと 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 65%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.02 (2H, m), 1.07 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.45~1.90 (9H, m), 2.30~2.60 (7H, m), 2.90 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 3.15~3.40 (6H, m), 4.15 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.41 (1H, m), 6.80~6.90 (2H, m), 7.00~7.35 (6H, m), 9.53 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 533 (MH^+)

実施例108 8-[2-[2-[trans-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例2と同様の方法で得られた1-[2-[trans-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]アセトアルデヒドと1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率53%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.02 (2H, m), 1.07 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.15 (3H, t, $J=7\text{Hz}$), 1.45~1.80 (9H, m), 2.35 (1H, m), 2.51 (2H, d, $J=7\text{Hz}$), 2.70 (2H, m), 2.95 (4H, m), 3.12 (2H, m), 3.40 (4H, m), 4.15 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.72 (2H, s), 6.80~6.95 (5H, m), 7.04 (2H, m), 7.15 (1H, m), 7.27 (2H, m)

MS (TSP) ; m/z 547 (MH^+)

実施例109 1-[2-[2-[trans-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1- [2- [trans- (4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル) メチル] フェノキシ] アセトアルデヒドと参考例 6 と同様の方法で得られた 4- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 66%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.02 (2H, m), 1.07 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.15 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.45~1.80 (7H, m), 1.97 (2H, m), 2.45~2.70 (6H, m), 3.03 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 3.15~3.40 (6H, m), 4.15 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.72 (1H, m), 4.94 (2H, s), 6.80~6.90 (2H, m), 7.04 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 7.15~7.30 (3H, m), 7.60~7.75 (2H, m)

MS (TSP) ; m/z 547 (MH^+)

実施例 110 4- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) -1- [2- [2- [4- (2-メチルブチル) ベンジル] フェノキシ] エチル] ピペリジン

参考例 15 で得られた 1- [2- [4- (2-メチルブチル) ベンジル] フェノキシ] アセトアルデヒドと参考例 6 と同様の方法で得られた 4- (2-ヒドロキシメチル-1H-ベンズイミダゾール-1-イル) ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 59%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 0.81 (3H, t, $J=7\text{ Hz}$), 1.10 (3H, d, $J=7\text{ Hz}$), 1.40 (1H, m), 1.74 (1H, m), 1.83 (2H, m), 2.30 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.84 (2H, m), 3.09 (2H, m), 3.30 (1H, m), 4.06 (2H, s), 4.15 (2H, m), 4.40 (1H, m), 4.88 (2H, s), 6.91 (2H, m), 7.14 (1H, m), 7.25 (5H,

m), 7.60 (1H, m), 7.68 (1H, m), 7.84 (2H, d, $J = 8\text{ Hz}$)

MS (FAB) ; m/z 526 (MH^+)

実施例 111 1-[2-[2-[cis-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]エチル]-4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-[cis-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]アセトアルデヒドと 4-(1,3-ジヒドロ-2H-ベンズイミダゾール-2-オン-1-イル)ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 51%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 1.16 (3H, t, $J = 7\text{ Hz}$), 1.48 (4H, m), 1.65 (1H, m), 1.75~2.00 (6H, m), 2.35~2.60 (5H, m), 2.72 (2H, d, $J = 7\text{ Hz}$), 2.91 (2H, t, $J = 5\text{ Hz}$), 3.15~3.40 (6H, m), 4.14 (2H, t, $J = 5\text{ Hz}$), 4.41 (1H, m), 6.80~6.90 (2H, m), 7.00~7.20 (4H, m), 7.25~7.35 (2H, m), 9.83 (1H, s)

MS (TSP) ; m/z 533 (MH^+)

実施例 112 8-[2-[2-[cis-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]エチル]-1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オン

参考例 2 と同様の方法で得られた 1-[2-[cis-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]アセトアルデヒドと 1-フェニル-1,3,8-トリアザスピロ[4,5]デカン-4-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 39%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, t, $J=7\text{Hz}$) , 1.16 (3H, t, $J=7\text{Hz}$) , 1.40~1.50 (4H, m) , 1.55~2.05 (8H, m) , 2.47 (1H, m) , 2.70 (3H, m) , 2.95~3.10 (6H, m) , 3.25~3.40 (4H, m) , 4.15 (2H, m) , 4.74 (2H, s) , 6.80~6.95 (2H, m) , 7.05~7.20 (3H, m) , 7.25~7.35 (5H, m)

MS (TSP) ; m/z 547 (MH^+)

実施例 113 1-[2-[2-[cis-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]エチル]-4-(2-ヒドロキシメチルー1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジン

参考例2と同様の方法で得られた1-[2-[cis-(4-ジエチルカルバモイルシクロヘキシル)メチル]フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例6と同様の方法で得られた4-(2-ヒドロキシメチルー1H-ベンズイミダゾール-1-イル)ピペリジンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率57%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.07 (3H, t, $J=7\text{Hz}$) , 1.16 (3H, t, $J=7\text{Hz}$) , 1.48 (4H, m) , 1.64 (1H, m) , 1.80~2.10 (5H, m) , 2.40~2.70 (6H, m) , 2.73 (2H, d, $J=7\text{Hz}$) , 2.94 (2H, t, $J=5\text{Hz}$) , 3.20~3.40 (6H, m) , 4.15 (2H, t, $J=5\text{Hz}$) , 4.54 (1H, m) , 4.87 (2H, s) , 6.80~6.95 (2H, m) , 7.10~7.25 (4H, m) , 7.60~7.75 (2H, m)

MS (TSP) ; m/z 547 (MH^+)

実施例 114 2-ベンジル-1'-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-2,3-ジヒドロスピロ[イソキノリン-4(1H), 4'-ピペリジン]-1-オン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例16で得られた2-ベンジル-2,3-ジヒドロスピロ[イソキノリン-4(1H), 4'-ピペリジン]-1-オンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率60%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (3H, br-s), 1.21 (3H, br-s), 1.49 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 1.80 (2H, m), 2.48 (2H, td, $J=14\text{Hz}$, 4Hz), 2.58 (3H, s), 2.63 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2.70 (2H, m), 3.25 (2H, br-s), 3.45 (2H, s), 3.51 (2H, br-s), 3.97 (2H, s), 4.00 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4.75 (2H, s), 6.80~6.95 (2H, m), 7.08 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7.15~7.40 (12H, m), 8.11 (1H, t, $J=8\text{Hz}$)

MS (FAB) ; m/z 630 (MH^+)

実施例 115 2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)-1'-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-2,3-ジヒドロスピロ[イソキノリン-4(1H), 4'-ピペリジン]-1-オン

参考例2で得られた1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例16と同様の方法で得られた2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)-2,3-ジヒドロスピロ[イソキノリン-4(1H), 4'-ピペリジン]-1-オンより、実施例1と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率24%。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1.10 (6H, br-s), 1.22 (6H, br-s), 1.52 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 1.95 (2

H, m), 2.54 (2H, m), 2.59 (3H, s), 2.70 (4H, m), 3.24 (4H, br-s), 3.45 (2H, s), 3.52 (4H, br-s), 4.03 (2H, s), 4.05 (2H, t, J=5 Hz), 4.79 (2H, s), 6.90 (2H, t, J=8 Hz), 7.09 (1H, d, J=8 Hz), 7.15~7.40 (11H, m), 8.11 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 729 (MH⁺)

実施例 116 2-シクロプロピルメチル-1'-[2-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]エチル]-2,3-ジヒドロスピロ[イソキノリン-4(1H), 4'-ピペリジン]-1-オン

参考例 2 で得られた 1-[2-(4-ジエチルカルバモイルベンジル)フェノキシ]アセトアルデヒドと参考例 16 と同様の方法で得られた 2-シクロプロピルメチル-2,3-ジヒドロスピロ[イソキノリン-4(1H), 4'-ピペリジン]-1-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 61%。

¹H-NMR (CDCl₃) ; δ (ppm) 0.34 (2H, m), 0.55 (2H, m), 1.00~1.30 (7H, m), 1.69 (2H, d, J=14 Hz), 2.39 (2H, t, J=14 Hz), 2.62 (3H, s), 2.64 (2H, m), 2.82 (2H, t, J=5 Hz), 2.92 (2H, d, J=14 Hz), 3.25 (2H, br-s), 3.45 (2H, d, J=7 Hz), 3.50 (2H, br-s), 3.64 (2H, s), 3.99 (2H, s), 4.13 (2H, t, J=5 Hz), 6.85~6.95 (2H, m), 7.09 (1H, d, J=8 Hz), 7.15~7.30 (7H, m), 8.04 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 594 (MH⁺)

実施例 1 1 7 2- (3-ジエチルカルバモイルベンジル) -1' - [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] -2, 3-ジヒドロスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4' -ピペリジン] -1-オン

参考例 2 で得られた 1- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと参考例 1 6 と同様の方法で得られた 2- (3-ジエチルカルバモイルベンジル) -2, 3-ジヒドロスピロ [イソキノリン-4 (1H), 4' -ピペリジン] -1-オンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 5 6 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1. 0 9 (6H, br-s), 1. 2 2 (6H, br-s), 1. 5 3 (2H, d, $J=14\text{Hz}$), 1. 9 3 (2H, m), 2. 5 3 (2H, m), 2. 5 9 (3H, s), 2. 7 1 (4H, m), 3. 2 3 (4H, br-s), 3. 4 7 (2H, s), 3. 5 1 (4H, br-s), 3. 9 7 (2H, s), 4. 0 5 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 4. 7 9 (2H, s), 6. 8 5~6. 9 5 (2H, m), 7. 0 9 (1H, d, $J=8\text{Hz}$), 7. 1 5~7. 4 0 (11H, m), 8. 1 1 (1H, m)

MS (TSP) ; m/z 729 (MH^+)

実施例 1 1 8 4- (N-アセチルアニリノ) -1- [2- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] エチル] ピペリジン

参考例 2 で得られた 1- [2- (4-ジエチルカルバモイルベンジル) フェノキシ] アセトアルデヒドと 4- (N-アセチルアニリノ) ピペリジンより、実施例 1 と同様の方法を用いて、表題の化合物を得た。収率 7 3 %。

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) ; δ (ppm) 1. 1 2 (3H, br-s), 1. 2 2 (3H, br-s), 1. 4 0 (2H, qd, $J=12\text{Hz}, 4\text{Hz}$), 1. 7 4 (3H, s), 1. 7 7 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 2. 2 7 (2H, t, $J=12\text{Hz}$), 2. 7 2 (2H, t, $J=5\text{Hz}$), 2. 9 7 (2H, d, $J=12\text{Hz}$), 3. 2 7 (2H, br-s), 3. 5 3 (2H, br-s), 3.

9.4 (2H, s), 4.00 (2H, t, $J=5\text{ Hz}$), 4.65 (1H, m),
6.79 (1H, d, $J=8\text{ Hz}$), 6.86 (1H, t, $J=8\text{ Hz}$), 7.
00~7.45 (11H, m)

MS (FAB); m/z 528 (MH^+)

試験例1 オピオイド δ 受容体との結合親和性

オピオイド δ 受容体の膜画分はラット前脳より調製した。膜画分の調製には、まずラット前脳を10倍量の0.32Mショ糖液でホモジナイズし、得られたホモジネートを $900\times g$ で10分間遠心分離した。続いて上清を $11500\times g$ で20分間遠心分離し、沈査を得た。この沈査をアッセイ緩衝液(50mM Tris-HCl, pH7.4)にて遠心洗浄し、最終的に得られた膜画分を実験に使用した。

結合実験は、得られた膜画分と放射性リガンド $[^3\text{H}]$ -ナルトリンドール(Naltrindole)とを用いて行った。被験化合物の存在下、膜画分と終濃度1nMの $[^3\text{H}]$ -ナルトリンドールとを加えて、 25°C で90分間インキュベーションした。GF/Bフィルターで迅速濾過することにより反応を止め、さらに5mlのアッセイ緩衝液で洗浄した。放射活性は液体シンチレーションカウンターで計測した。非特異的結合は10 μM ナルトリンドールにより決定し、これとの差から特異的結合を算出した。各化合物の IC_{50} 値を非線形最小二乗法回帰分析により決定した後、Cheng and Prusoffの式を用いて K_i 値を算出した。

上記の方法により、本発明の化合物のオピオイド δ 受容体結合親和性を測定した結果を次の表1にまとめた。

表 1

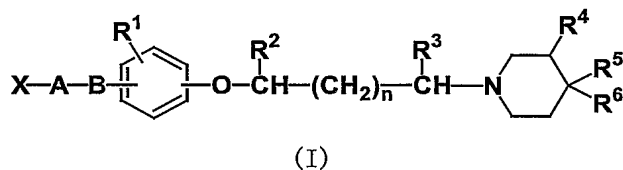
	結合親和性 Ki (nM)
実施例 1 5 の化合物	2 8 1
実施例 2 9 の化合物	2 3 5
実施例 3 2 の化合物	5 1 7
実施例 3 3 の化合物	4 6 7
実施例 3 6 の化合物	2 4 0
実施例 4 0 の化合物	2 4 3
実施例 4 9 の化合物	9 4 3
実施例 8 8 の化合物	7 6 7
実施例 1 0 3 の化合物	7 3
実施例 1 0 7 の化合物	1 3 3
実施例 1 1 0 の化合物	8 8
実施例 1 1 4 の化合物	1 5 3 0

産業上の利用可能性

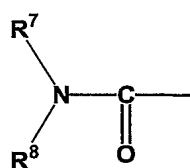
本発明の化合物は、有効かつ選択的なオピオイド δ 受容体親和性を有する。すなわち、この特性を持つ医薬を提供することにより、精神分裂病、鬱病、脳卒中、てんかん、アルツハイマー病、パーキンソン病をはじめとする中枢神経系疾患や疼痛をはじめとする末梢神経系疾患の治療に大きく貢献できる。

請求の範囲

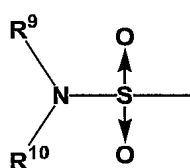
1. 下記的一般式 (I) :



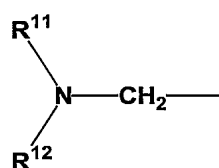
[式中、Xは下記の基 (II)、基 (III)、基 (IV)、基 (V)、又は基 (VI) を表し、



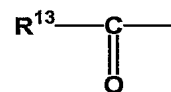
(II)



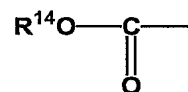
(III)



(IV)



(V)



(VI)

Aは飽和若しくは不飽和の3～6員炭素環式基、又は1以上のヘテロ原子を含む飽和若しくは不飽和の1環性の複素環基を表し、

Bは $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、又は単結合を表し、

nは0、1、又は2を表し、

R¹は水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ(低級アルキル)アミノ基、N,N-ジ(置換低級アルキル)アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、N,N-ジ(低級アルキル)カルバモイル基、N,N-ジ(置換低級アルキル)カルバモイル基、カルボキシ基、

置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基、又は置換されてもよい低級アルキルカルボニル基を表し、

R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 R^{12} 、 R^{13} 、及び R^{14} は、個々に独立して、水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、又は置換されてもよい低級アルケニル基を表し、

R^4 は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、又は置換されてもよい低級アルコキシ基を表し、

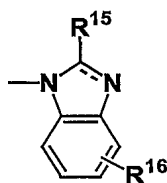
R^5 は水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ（低級アルキル）アミノ基、N,N-ジ（置換低級アルキル）アミノ基、カルバモイル基、N,N-ジ（低級アルキル）カルバモイル基、N,N-ジ（置換低級アルキル）カルバモイル基、カルボキシル基、置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基、又は置換されてもよい低級アルキルカルボニル基を表し、

R^6 は飽和若しくは不飽和の1環性若しくは2環性の炭素環式基、1以上のヘテロ原子を含む飽和若しくは不飽和の1環性若しくは2環性の複素環基、又はN-（低級アルキル）カルボニル-N-（置換されてもよいフェニル）アミノ基を表し、

さらに、 R^5 と R^6 、 R^7 と R^8 、 R^9 と R^{10} 、 R^{11} と R^{12} は、互いに結合して環状構造をとっていてもよい]

で表される化合物又はその塩。

2. R^6 が下記の基 (VII) :



(VII)

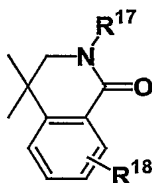
[基中、——は単結合又は二重結合を表し、

R^{15} は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、又はオキシ基を表し、

R^{16} は水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ（低級アルキル）アミノ基、N,N-ジ（置換低級アルキル）アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、N,N-ジ（低級アルキル）カルバモイル基、N,N-ジ（置換低級アルキル）カルバモイル基、カルボキシル基、置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基、又は置換されてもよい低級アルキルカルボニル基を表す]

である請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

3. R^5 及び R^6 が結合して下記の基 (VIII) :



(VIII)

[基中、 R^{17} は水素原子、置換されてもよい低級アルキル基、又は置換されてもよい低級アルケニル基を表し、

R^{18} は水素原子、ハロゲン原子、置換されてもよい低級アルキル基、置換されてもよい低級アルケニル基、置換されてもよい低級アルコキシ基、ヒドロキシ基、シアノ基、アミノ基、N,N-ジ（低級アルキル）アミノ基、N,N-ジ（置換低級アルキル）アミノ基、ニトロ基、カルバモイル基、N,N-ジ（低級アルキル）カルバモイル基、N,N-ジ（置換低級アルキル）カルバモイル基、カルボキシル基、置換されてもよい低級アルコキシカルボニル基、又は置換されてもよい低級アルキルカルボニル基を表す]

を表す請求の範囲第1項に記載の化合物又はその塩。

4. Xが基 (II)、基 (III)、基 (V)、又は基 (VI) であり、

Aがベンゼン、シクロヘキサン、及びフランからなる群から選択される環からなる残基であり、

Bが $-\text{CH}_2-$ 、 $-\text{CHOH}-$ 、 $-(\text{C}=\text{O})-$ 、 $-\text{CH}_2\text{CH}_2-$ 、又は単結合であり、

nが0、1、又は2であり、

R^1 が水素原子、又は低級アルコキシ基であり、

R^2 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{13} 、及び R^{14} が、個々に独立して、水素原子又は置換されてもよい低級アルキル基であり、

R^4 が水素原子又は置換されてもよい低級アルキル基であり、

R^5 が水素原子又は置換されてもよい低級アルキルカルボニル基であり、

R^6 がベンゼン、ナフタレン、インダン、ベンゾフラン、イミダゾール、ベンズイミダゾール、インドール、キノリン、ベンゾトリアゾール、ベンズイミダゾール、ベンズイソチアゾール、ベンズイソオキサゾール、キナゾリン、イソキノリン、及びベンゾオキサジンからなる群から選択される環（環上の水素原子は、ハロゲン、オキソ、低級アルキル、ヒドロキシメチル、低級アルコキシ、又はベンジルで置換されていてもよい）の残基であるか、又は

R^5 と R^6 とが互いに結合して、インダン、イミダゾール、N-フェニルイミダゾリジン、イソキノリン、キノリン、及びベンゾフランからなる群から選択される環（環上の水素原子は、オキソ、低級アルキル、又は低級アルコキシで置換されていてもよい）の残基であり、

R^7 と R^8 とが互いに結合してピロリジン又はピペリジンである、請求の範囲第1項～第3項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

5. Xが基 (II) である請求の範囲第1項～第4項のいずれか1項に記載の化合物又はその塩。

6. 請求の範囲第1項～第5項のいずれか1項に記載の化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質を有効成分として含む医薬。

7. 請求の範囲第1項～第5項のいずれか1項に記載の化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質とともに製剤用添加物を含む医薬組成物の形態の請求の範囲第6項に記載の医薬。

8. オピオイド δ 受容体親和性を有する医薬である請求の範囲第6項又は第7項に記載の医薬。

9. 中枢神経系疾患又は末梢神経系疾患の予防及び／又は治療のための医薬である請求の範囲第6項又は第7項に記載の医薬。

10. 中枢神経系疾患が精神分裂病、鬱病、脳卒中、てんかん、アルツハイマー病、又はパーキンソン病である請求の範囲第9項に記載の医薬。

11. 末梢神経系疾患が疼痛である請求の範囲第9項に記載の医薬。

12. 請求の範囲第1項～第5項のいずれか1項に記載の化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質を含むオピオイド δ 受容体作用薬。

13. 請求の範囲第6項ないし第11項に記載の医薬の製造のための請求項1ないし5のいずれか1項に記載の化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質の使用。

14. 中枢神経系疾患の予防及び／又は治療方法であって、請求の範囲第1項～第5項のいずれか1項に記載の化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む方法。

15. 末梢神経系疾患の予防及び／又は治療方法であって、請求の範囲第1項～第5項のいずれか1項に記載の化合物及び薬理学的に許容しうるその塩からなる群から選ばれる物質の予防及び／又は治療有効量をヒトを含む哺乳動物に投与する工程を含む方法。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01116

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl⁷ C07D211/14, 221/20, 401/04, 405/14, 413/04, 417/04, 413/04, 471/10, 471/20, A61K31/438, 31/445, 31/451, 31/454, 31/4709, 31/517, 31/536, A61P43/00, 25/00, 25/18, 25/24, 25/08, 25/28, 25/16, 25/04, 9/10

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁷ C07D211/14, 221/20, 401/04, 405/14, 413/04, 417/04, 413/04, 471/10, 471/20, A61K31/438, 31/445, 31/451, 31/454, 31/4709, 31/517, 31/536, A61P43/00, 25/00, 25/18, 25/24, 25/08, 25/28, 25/16, 25/04, 9/10

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	NATE HIROYUKI, et al., "Synthesis of 2-Phenylthiazolidine Derivatives as Cardiotonic Agents.IV.Modification of the Phenylpiperazino Moiety of 2-(Phenylpiperazinoalkoxyphenyl)thiazolidine-3-carbotoamides and the Corresponding Carboxamides", Chem. Pharm. Bull., Vol.35, No.7 (1987) pp.2825-2839, Full text	1, 5, 6, 7, 13 2-4, 8-12
X A	EP, 206662, A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.), 30 December, 1986 (30.12.86), Full text & JP, 62-5982, A & GB, 2176474, A1 & US, 4777178, A & AT, 52509, E & ES, 556048, A1	1, 5, 6, 7, 13 2-4, 8-12
X	EP, 561639, A1 (ELI LILLY AND COMPANY), 22 September, 1993 (22.09.93), TABLE 6 & JP, 6-56892, A & CA, 2091663, AA & ZA, 9301830, A & NO, 9300948, A & BR, 9301232, A & HU, 63637, A2 & CN, 1080926, A & RU, 2129562, C1	1

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
24 April, 2001 (24.04.01)

Date of mailing of the international search report
01 May, 2001 (01.05.01)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01116

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
	& AU, 9335341, A1 & AU, 9665529, A1 & US, 5965525, A & US, 5932543, A	

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP01/01116

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 14,15
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Claims 14 and 15 pertain to methods for treatment of the human body by therapy.
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D211/14, 221/20, 401/04, 405/14, 413/04, 417/04, 413/04, 471/10, 471/20, A61K31/438, 31/445, 31/451, 31/454, 31/4709, 31/517, 31/536, A61P43/00, 25/00, 25/18, 25/24, 25/08, 25/28, 25/16, 25/04, 9/10		
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int. Cl ⁷ C07D211/14, 221/20, 401/04, 405/14, 413/04, 417/04, 413/04, 471/10, 471/20, A61K31/438, 31/445, 31/451, 31/454, 31/4709, 31/517, 31/536, A61P43/00, 25/00, 25/18, 25/24, 25/08, 25/28, 25/16, 25/04, 9/10		
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの		
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CA (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)		
C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X A	NATE HIROYUKI, et al., "Synthesis of 2-Phenylthiazolidine Derivatives as Cardiotonic Agents. IV. Modification of the Phenylpiperazino Moiety of 2-(Phenylpiperazinoalkoxyphenyl)thiazolidine-3-carbothioamides and the Corresponding Carboxamides", Chem. Pharm. Bull., Vol. 35, No. 7 (1987) p. 2825-2839、全文参照。	1, 5, 6, 7, 13 2-4, 8-12
X A	EP, 206662, A1 (Tanabe Seiyaku Co., Ltd.) 30. 12月. 1986 (30. 12. 86) 全文参照。 & JP, 62-5982, A&GB, 2176474, A1&US, 4777178, A&AT, 52509, E &ES, 556048, A1	1, 5, 6, 7, 13 2-4, 8-12
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。		
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願日の後に公表された文献 「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの 「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの 「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの 「&」 同一パテントファミリー文献		
国際調査を完了した日 24. 04. 01		国際調査報告の発送日 01.05.01
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/JP) 郵便番号 100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 中木 亜希 電話番号 03-3581-1101 内線 3492

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	EP, 561639, A1 (ELI LILLY AND COMPANY) 22. 9月. 1993 (22. 09. 93) TABLE 6参照。 & JP, 6-56892, A&CA, 2091663, AA&ZA, 9301830, A&NO, 9300948, A &BR, 9301232, A&HU, 63637, A2&CN, 1080926, A&RU, 2129562, C1 &AU, 9335341, A1&AU, 9665529, A1&US, 5965525, A&US, 5932543, A	1

法第8条第3項（PCT17条(2)(a)）の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 14, 15 は、この国際調査機関が調査することを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 14 及び 15 に記載された発明は、人の治療による処置方法の発明に該当する。
2. ☐ 請求の範囲 1 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 1 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4(a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第Ⅱ欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第1ページの3の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるところの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみにについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったので、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。